UNIVERSITÉ PARIS VII

FACULTÉ DE MÉDECINE LARIBOISIÈRE - SAINT LOUIS

Année 1975

N° 10

T H È S E

pour

Le DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d' État)

par

VLASTO Serban, Philippe

Né le 25 septembre 1945

à BUCAREST (ROUMANIE)

présentée et soutenue publiquement le

LE TRAITEMENT ACTUEL DES POUSSÉES RÉACTIONNELLES DANS LA LÈPRE LÉPROMATEUSE par l'Alpha-Phtalimidoglutarimide et la Clofazimine

Président: Monsieur Félix-Pierre MERKLEN (Professeur)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADÉMIE DE PARIS

UNIVERSITÉ DE PARIS VII

FACULTE DE MÉDECINE - LARIBOISIÈRE -SAINT LOUIS

Doyens Honoraires : Professeur J. bernard- Professeur J. J. BERNIER
Professeurs Honoraires M. AUBRY. C. LAUNAY. R. WORMS

Doyen : Professeur Et. FOURNIER

Professeurs

Dermatologie

G. DEGOS	Prof. de Clinique des maladies cutanées
F. DUPERRAT	Prof. de Dermatologie
J. CIVATTE	Prof. Agrégé
A. PUISSANT	Prof. Agrégé
S. BELAICH	Prof. Agrégé

Rhumatologie

S. de SEZE	Prof. de Clinique Rhumatologique
A. RYCKEWAERT	Prof. Agrégé
M. KAHN	Prof. Agrégé
A. DRYLL	Prof. Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J. BERNIER	Prof. de Clinique Gastro-entérologie
J.P. PERRIER	Prof. Agrégé
J.C. RAMBAUD	Prof. Agrégé

Endocrinologie

J. CANIVET	Professeur
G. CATHELINEAU	Prof. Agrégé

Médecine

D. KUNTZ	Prof. Agrégé
J. BOUFFY	Prof. Agrégé
L. ISRAEL	Prof. Agrégé

Chirurgie

J. PERROTIN	Prof. de Pathologie Chirurgicale
P. HAUTEFEUILLE	Prof. Agrégé

Orthopédie-Traumatologie- Chirurgie Plastique

P. BANZET	Prof. Agrégé
J. WITWOET	Prof. Agrégé
C. DUFOURMENTEL	Professeur

Neuro-Chirurgie

R. HOUDART	Professeur
J. COPHIGNON	Prof. Agrégé
D. PEPIN	Prof. sans chaire

Hématologie

J. BERNARD	Prof. de Clinique des maladies du sang
J. DAUSSET	Prof. d' Immuno-hématologie
M. BOIRON	Professeur
M. SELIGMENN	Professeur
Y. NAJEAN	Prof. sans chaire
J. CAEN	Prof. Agrégé
J. COLOMBANI	Prof. Agrégé
C. JACQUILLAT	Prof. Agrégé
G. SCHAISON	Prof. Agrégé

Cardiologie

Y. BOUVRAIN	Prof. de clinique cardiologique
J.J. WELTI	Prof. sans chaire
H. SLAMA-CHALOUM	Prof. Agrégé
G. MOTTE	Prof. Agrégé

Thérapeutique

M. LAMOTTE	Prof. de clinique Thérapeutique
J-M. SEGRESTA	Prof. Agrégé

Toxicologie

M. GAULTIER	Prof. de Clinique Toxicologique
P. GERVAIS	Prof. Agrégé

Médecine Légale

E. FOURNIER	Prof. de Médecine Légale et Toxicologie
M.I. EFTHYMIOU	Prof. Agrégé

Pathologie Expérimentale

F-P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F. COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M. LARIVIERE	Professeur

Anatomie Pathologique

M. CHELLOUL	Prof. Agrégé
J. ROUJEAU	Professeur

Bactériologie

Y. PEROL	Prof. Agrégé

Psychiatrie Adulte
A. GORCEIX Prof. Agrégé

Psychiatrie Infantile

M. DUGAS Prof. Agrégé

Pédiatrie

H. LESTRADET Prof. sans chaire
D. LABRUNE Prof. Agrégé

Gynécologie- Obstétrique

P. MORIN Professeur
P. ENGELMANN Prof. Agrégé

Urologie

C. CHATELAIN Prof. Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P. PIALOUX Prof. de clinique d'OtoRhino-Laryngologie
G. FREYSS Prof. Agrégé

Pneumo-Phtsiologie

I. ISRAEL Prof. Agrégé

Histologie
J. LAVEDAN Prof. sans chaire
M. MALLET Prof. Agrégé
C. BOUTON Chargé de cours

Anesthésiologie
J. F. MONTAGNE Prof. Agrégé
E. ECHTER Prof. Agrégé

Radiologie

M. LAVALJEANTET P.

R. DJINDJAN Prof. Associé

Pharmacologie
P. LECHAT Professeur

Biophysique
A. DJOURNO Prof. de Physique médicale
M. BURGEAT Prof. Agrégé
M. DUVELLEROY Prof. Agrégé

Physiologie
A. TRILLAC Prof. sans Chaire
J. P. MARTINEAUD Prof. sans chaire
H. MAMO Prof. Agrégé

Biochimie
M. BOURRILLON Professeur
P. TROLLAIS Prof. Agrégé
Y. GOUSSAULT Chargé de cours

Anatomie
J. P. LASSAU Prof. Agrégé

Psychologie

L. MOOR Chargé de cours

MEDECINS- CHIRURGIENS et SPECIALISTES DES HOPITAUX

MM. BARCAT Jean- BENNET Jean- CALVET Jean - CHARLEUX Henri - COUINAUD Claude - DESPREZ - CURELY Jean- Paul - DUBOST Claude - HERBAULT André - LAVAYLE Jean- André - MAYE Christian, LAUFER Jack - MARIE René- MAY Jean- Pierre - PESTEL Maurice - RICHARD Claude - SARRAUX Hneri- VIGNAUD DUPUY de St FLORENT Georges

A mes parents

sans qui rien n'aurait été possible

A ma femme

avec qui tout est possible

A mes enfants

pour qui tout sera possible

A mon Maitre

Monsieur le Professeur Félix- Pierre MERKLEN
Professeur de Pathologie Expérimentale
à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Médecin de l' Hopital Saint Louis

qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse
et nous guider dans sa réalisation

qui nous a fait l'honneur de nous acceuillir dans
son service de l' Hopital Saint Louis et dans son
laboratoire de la Faculté de Médecine

nous le prions de trouver ici avec nos remerciements
pour l'enseignement qu'il nous a prodigué l'hommage
de notre profond respect et l'expression de notre très
déférente gratitude.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0011

A mon Maitre

Monsieur le Professeur François CONTENOT

en témoignage de notre respectueux attachement et de notre reconnaissance pour son enseignement.

A mes Maitres des Hopitaux

M. le Doyen J.J. BERNIER
M. le Professeur Y. BOUVRAIN
M. le Professeur J. CANIVET
M. le Professeur Agrégé A. RYCKEWAERT
M. le Docteur H. CHARLEUX
M. le Docteur .J.P. DESPREZ - CURELY

A Monsieur le Docteur Jean PENNEC

qui nous a aidé dans ce travail et
nous a encouragé dans les moments difficiles

A tous ceux qui nous ont aidé à la réalisation de ce travail et en particulier à Mademoiselle Françoise DUMONT qui a toujours fait preuve de beaucoup de patience et de gentillesse.

I N T R O D U C T I O N

Poussées et états réactionnels constituent à l'heure actuelle un obstacle important à la mise en route et à la poursuite de traitements anti-hanséniens .

Si la lèpre est connue depuis la plus haute antiquité, les manifestations aigues et subaigues non spécifiquement hanséniennes survenant au cours de l'évolution de la maladie , mais sans rapport direct avec l'activité du bacille de Hansen, sont de connaissance et surtout d'extension relativement récentes.

Si le terme d'érythème noueux semble utilisé dès 1798 par R. WILLAN, c'est en 1905 qu'HALLOPEAU et GRANDCHAMP rapportent la première observation de toxi- lépride noueuse, à propos d'un cas de lèpre lépromateuse en évolution depuis 14 ans au cours de laquelle apparaissent des lésions des quatre membres de ce type.

Puis en 1911, LEBOEUF signale en Nouvelle- Calédonie un cas de pseudo érythème noueux d'origine lépreuse. Enfin c'est la japonais MOSUKE MURATA qui en 1912 individualise et décrit nettement l'ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM.

L'érythème polymorphe est signalé dans la lèpre par KNOWLES et CAMPLANI.

Quant à JEANSELME, il tend à distinguer en 1922 de la fièvre lépreuse évolutive , certains épisodes fébriles.

Mais c'est surtout après 1941 que les survenues des manifestations réactionnelles se multiplient à la suite de l'introduction par PAGET des sulfones dans le traitement de la lèpre.

Ultérieurement, la thérapeutique anti-hansénienne s'est enrichie de multiples produits, et en général, plus un médicament était efficace, plus il risquait de provoquer des réactions.

Les poussées et états réactionnels peuvent survenir dans de multiples circonstances :

- soit lors de la mise en route d'une sulfonothérapie, surtout si sont utilisées des doses trop rapidement croissantes ;
- soit par suite de la prise irrégulière du médicament ;
- soit par dépassement d'une certaine dose-seuil, d'ailleurs fort variable ;
- soit même après quelques mois de traitement jusque là bien supporté, sans cause apparente et indépendamment de toute modification de posologie, ou déclenchées par quelque facteur surajouté :
  - infection intercurrente ;
  - traumatisme et choc opératoire ,
  - grossesse, accouchement ,
  - froid
  - facteurs psychiques divers

Par ailleurs, des réactions peuvent survenir en dehors de tout traitement, voire lors d'une poussée ou d'une reprise évolutive de la maladie réalisant alors de complexes intrications.

II

PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES et HISTOLOGIQUES DES POUSSEES ET ETATS REACTIONNELS DANS LA LEPRE

A- LES POUSSES REACTIONNELLES DE LA LEPRE LEPROMATEUSE

1) Syndrôme général

La fièvre qui apparait souvent dans les 24- 48 heures qui précèdent d'autres manifestations peut osciller entre 38° et 41° 5 suivant l'intensité de la réaction ; plus élevée le soir, elle peut s'exacerber au moment d'une poussée éruptive, mais peut quelquefois persister après la disparition de nodules cutanés.

D'autres signes peuvent compléter le tableau :

a) - malaise général avec asthénie

b)-céphalées

c) - arthralgies (pouvant d'ailleurs survenir comme un équivalent réactionnel isolé) qui touchent surtout les grosses articulations avec ou sans épanchement synovial (hygroma du coude, hydarthrose du genou).

L'histologie des membranes synoviales montre une réaction inflammatoire aigue, semblable à celle des lésions d'erythema nodosum leprosum et ne présentant pas les lésions caractéristiaues de l'arthrite rhumatoïde. Souvent ces arthralgies se répètent d'une manière stéréotypée aux mêmes endroits et disparaissent en même temps que l'erythema nodosum leprosum sans laisser de séquelles ni radiologiques, ni cliniques.

d) myalgies profondes , en particulier dans les mollets et les bras.

e) ostéoalgies persistantes, essentiellement tibiales.

f) poussées névritiques (25 à 30 % des cas) touchant surtout le cubital et le médian. La poussée névritique peut précéder ou accompagner l'erythema nodosum leprosum, mais quelquefois elle est isolée , constituant dans ce cas un véritable équivalent réactionnel.

La névrite réactionnelle entraine des anesthésies, des amyotrophies, une accentuation des griffes et des paralysies. Parfois elle est hyperalgique.

g) tuméfactions ganglionnaires (5 à 7 % des cas)
L'adénopathie, le plus souvent crurale (mais d'autres territoires peuvent être intéressés), est sensible à la palpation, elle ne va jamais suppurer.

L' étude histologique montre le remplacement de l'architecture normale par un granulome lépromateux avec infiltration de polynucléaires et présence de bacilles de Hansen en plus ou moins grand nombre, et en général granuleux.

h) hépatosplénomégalie, presque toujours retrouvée, principalement dans les formes fébriles.

i) troubles oculaires : l'iridocyclite est particulièrement caractéristique ; quelquefois les signes se résument à des douleurs des globes oculaires, à une sensation de corps étranger intraoculaire
- la photophobie peut marquer l'apparition d'une uvéite antérieure ou postérieure.

j) manifestations glandulaires :
- poussées gynécomastiques
- orchite ou orchi-épididymite
- parotidite

k) atteintes rénales variées

l) troubles gastro- intestinaux, diarrhées aigues

2) Les "Réactions cutanées" dans la lèpre lépromateuse

a) ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM

Apanage des formes lépromateuses, l'erythema nodosum leprosum constitue l'aspect le plus typique des lésions cutanées réactionnelles.

Hypodermite nodulaire d'éruption brutale, elle se différencie d'un érythème noueux classique :

- par son siège : pouvant siéger sur tous les points du corps, il débute en général au niveau de la face d'extension des bras et des avant-bras, puis les éléments envahissent successivement la face antérieure des cuisses, le visage, les épaules, la poitrine et le dos.

La disposition symétrique serait assez caractéristique La région prétibiale est indemne.

- par son évolution fugace et transitoire en 3 à 6 jours (sans passer par les couleurs arc en ciel, mais en laissant souvent une tâche brunâtre).

- surtout par le caractère douloureux des éléments à la palpation et spontanément.

La palpation précise par ailleurs leur forme habituellement arrondie, leur contour ferme, leur taille allant d'un noyau de cerise à une petite noix.

La coloration d'abord rouge carminée ou bistrée devient rouge sombre et ensuite brun bleuâtre.

L'évolution de ces nodosités se fait par poussées successives, ce qui confère à l'éruption des aspects polymorphes, certains éléments étant en régression tandis que d'autres se développent.

On a distingué plusieurs aspects évolutifs :

- soit régression simple, avec effacement et disparition en quelques jours.

- soit formation de placards pseudo- érésypélateux par confluence de plusieurs nodules dont l'évolution ultérieure sera longue, pouvant aboutir à une ulcération.

- soit, au maximum bulle séro-purulente dont l'ouverture donne issue à quelques bacilles granuleux. Si la bulle sêche sans s'ouvrir et lorsque la squame- croute résiduelle se décolle, on aperçoit une zone érythémateuse arrondie, vernissée, bordée par une squame en collerette, avec une petite ulcération plus ou moins arrondie au centre.

Du point de vue histologique la lésion consiste en une accumulation des polynucléaires en foyers dans le derme et le tissu sous- cutané, les granulomes lépromateux entrent souvent parallélement en régression avec beaucoup de dégénérescence graisseuse.

Sur le plan bactériologique, les bacilles sont en nombre variable, mais en majorité granuleux dans la zone d'infiltration nodulaire.

b) L' ERYTHEMA MULTIFORMUM LEPROSUM

L'aspect typique est celui d'éléments papuleux et érythémateux, associés ou non à des nouures.

Les papules rosées, dont la périphérie est marquée par un bourrelet tandis que le centre se déprime et devient violacé, affectant une disposition en cocarde en médaillon.

Quelquefois la papule initiale se boursouffle pour former une bulle. Cet aspect des poussées réactionnelles a une évolution très tenace , mais ne géne pas la poursuite du traitement.

c) ERYTHEMA NECROTICANS

C'est le trósième aspect classique, d'ailleurs relativement rare des lésions cutanées dans les poussées réactionnelles de la lèpre lépromateuse qui se voit essentiellement chez des malades cachectiques et en très mauvais état général.

Ces lésions nécrosantes sont souvent difficiles à différencier de lépromes à évolution nécrotique ; elles pourraient évoquer aussi le phénomène de LUCIO, qui avait été décrit par cet auteur en 1851, avec des escarifications sêches et brunes pouvant prendre une extension considérable et ne se verrait que dans la lépromatose hypertrophique primitive très généralisée particulière au Mexique.

L'erythema necroticans siège avec prédilection au visage et aux membres, peut donner des ulcérations très profondes et même mutilantes ; ses éléments très douloureux et nombreux dès le début , provoqués par les médications antihansóniennes , peuvent évoluer vers des cicatrices fibreuses et radiées et s'accompagner de l'apparition d'une griffe cubitale , voire de lésions oculaires.

L'aspect régressif est celui d'une escarre avec élimination en masse de la peau, mais sur un secteur bien limité.

L'aspect histologique est celui d'une panvascularite à point de départ profond, hypodermique, avec atteinte des veines et des artères du plexus dermo - hypodermique, des plexus sous - papillaires et des néo- vaisseaux du granulome lépromateux. Des aspects précoces et éphémères peuvent être vus, veinite oedémateuse du plexus dermo- hypodermique avec infiltrat histiocytaire ou nécrose fibrinoide de la veine du plexus dermo-hypodermique avec infiltrat à polynucléaires netrophiles et disparition locale des bacilles de Hansen.

d) Mérite aussi d'être individualisé comme manifestation cutanée réactionnnelle l' ERYTHEMA INDURATUM LEPROSUM ou XYLOIDODERMIE : indurations ligneuses en plaques dermo- hypodermiques, recouvertes d'une peau pigmentée brunâtre adhérant sans élasticité à l'induration profonde. Ces lésions siègent le plus souvent à la face d'extension des avant- bras, sur le dos des mains et sur les faces antéro- latérales des cuisses.

3) Signes Biologiques

Sont retrouvées de façon habituelle :

- une hyperleucocytose à 15 à 20 000/mm^3 avec polynucléose
- une vitesse de sédimentation globulaire très accélérée (supérieure à 100 la première heure).

Ont été signalées :

- une uricémie et une fibrinémie élevées.
- une hyperglycémie sans glycosurie : pour LANGUILLON elles proviennent d'un dysfonctionnement hépatique, se traduisant par ailleurs par la présence de sels et de pigments biliaires dans les urines.
- une réaction de Waaler-Rose anormalement positive
- à l'électrophorèse une hypoalbuminémie et une augmentation des globulines.
- une présence en quantité importante de C réactive protéine : il s'agit d'une protéine de type intermédiaire située entre les α_2 et les β globulines et dont létude pour LANGUILLON permettrait de juger de l'évolutivité de la réaction.
- une augmentation modérée des transaminases Après disparition de la réaction, les glutamines pyruviques transaminases (SGPT) reviennent à la normale tandis que les glutamino- oxalacétique transaminases (SGOT) peuvent persister plus longtemps.
- une augmentation des phosphatases acides
- une augmentation de l'excrétion urinaire d'hydroxyproline pouvant provenir de la destruction du collagène

La présence de cellules L.R. de facteurs antinucléaires et d'anticorps antithyroidiens a été signalée , mais ceci parait rester du domaine de la recherche, de même que l'étude des complexes immuns récemment entreprise au Laboratoire de Recherches Léprolo-

giques subventionné par l'Association Française des Oeuvres Hospitalières de l'Ordre de Malte. Le taux des anticorps sériques apprécié par immunofluorescence sur bacille de Stefansky de la lèpre murine , peut s'abaisser , et souvent de façon notable au cours de poussées réactionnelles

4) Les manifestations générales, cutanées et biologiques des poussées réactionnelles dans la lèpre lépromateuse peuvent s'associer et justifier le terme de " Réaction lépreuse "

B- LES ETATS REACTIONNELS DANS LA LEPRE TUBERCULOIDE MANIFESTATIONS CUTANEES ET MANIFESTATIONS NEVRITIQUES

Ici l'hyperthermie et les signes généraux sont fréquemment absents , mais peuvent rappeler ceux rencontrés dans les poussées réactionnelles de la lèpre lépromateuse. Mais ici sont surtout à considérer les manifestations cutanées et les manifestations nerveuses possibles.

a) Les manifestations cutanées réactionnelles se différencient mal des manifestations évolutives. Elles apparaissent souvent au début d'un traitement par sulfone ou même sulfamide. De nouveaux éléments cutanés peuvent apparaitre, mais surtout survient une transformation des lésions préexistantes :

- les éléments annulaires deviennent plus érythémateux et plus infiltrés ;
- les lésions ont tendance à une extension centrifuge rapide ;
- la teinte se modifie et devient violacée
- leur bordure devient plus large et plus saillante , et on peut même voir une surélévation globale, évoquant un passage à une forme tuberculoïde majeure, voire même à une forme borderline

b) des manifestations névritiques peuvent s'y associer ou survenir isolément :

- la douleur est souvent d'apparition brutale. Elle est spontanée, le plus souvent continue, mais quelquefois intermittente, exacerbée par la palpation des troncs nerveux atteints avec possibilité d'irradiations douloureuses distales
- l'hypertrophie des troncs nerveux toujours palpable,

parfois visible, et souvent entourée d'une gangue inflammatoire ; dans des cas exceptionnels on peut voir se constituer des collections intra-neurales du type des classiques abcès " collicatif ".

Cette réaction névritique peut s'accompagner d'une extension et d'une aggravation de l'anesthésie toujours segmentaire et tronculaire avec possibilité d'un déficit total des sensibilités, peut-être plus fréquent que la classique atteinte élective thermo-analgésique, d'ailleurs parfois remplacée par des dissociations de type inversé.

Ces atteintes névritiques peuvent souvent aboutir avec une très grande rapidité, en quelques jours, à des amyotrophies localisées et à des troubles moteurs.

- l'atteinte du cubital entraine précocément paralysie et amyotrophie de l'adducteur et de l'opposant du pouce et des interosseux dorsaux avec tendance parfois rapide à l'apparition d'une griffe cubitale.
- l'atteinte du médian sans doute moins fréquente peut y etre associée entrainant paralysie et griffe médio-cubitale
- l'atteinte du radial est nettement moins fréquente, mais peut se voir cependant.
- l'atteinte du sciatique poplité externe provoque le steppage à la marche. L'atteinte du tibial posterieur demande également à être recherchée dans la gouttière rétro-malléolaire car elle a été incriminée par certains auteurs dans la formation des maux perforants plantaires.
- l'atteinte des branches du facial entraine une paralysie faciale unie ou bilatérale avec lagophtalmie qui peut être à l'origine d'érosions ou même d'ulcérations de la

cornée ouvrant la porte à une infection possible de la chambre antérieure de l'oeil en laissant comme séquelles des taies de la cornée.

Ce sont les manifestations névritiques qui font la gravité des états réactionnels dans la lèpre tuberculoïde avec le risque d'un retentissement fonctionnel durable : des amyotrophies, des paralysies ou des rétractions peuvent se manifester assez rapidement ou persister comme séquelles.

III - TRAITEMENT DES REACTIONS DANS LA LEPRE

A- ARRET OU CONTINUATION DU MEDICAMENT APPAREMMENT PROVOCATEUR

Puisque un certain nombre d'états et poussées réactionnels semblent provoqués par un médicament anti- hansénien, il semblait logique d'en réduire la dose, voire même d'en suspendre l'administration.

En fait cette solution de facilité avait pour résultat le plus souvent une reprise évolutive hansénienne, et lorsqu'on reprenait la thérapeutique à une dose efficace les reprises réactionnelles étaient de règle : il finissait par en résulter une intrication complexe d'évolution hansénienne et de réaction non spécifiquement hansénienne.

Une diminution de la posologie ou à plus forte raison l'arrêt des médicaments est illogique dans les cas fort nombreux où poussées réactionnelles et poussées évolutives sont d'emblée intriquées et difficiles à différencier.

Devant la survenue d'une réaction, la conduite à tenir est double :

1) d'une part maintenir une thérapeutique anti-hansénienne , tout au plus baisser momentanément la dose ou mieux remplacer le médicament en cause par un autre moins réactogène. Par ordre décroissant de pouvoir provocateur de réaction on peut en général classer d'abord les SULFONES, puis leSULTIRENE, la RIFAMPICINE, le 1906 CIBA, voire maintenant le LAMPRENE.

a) La Diamino- Diphényl- Sulfone ou D D S, sous forme de comprimés sécables dosés à 100 ou 40 mg semble plus réactogène que les formes injectables retard. Pour prévenir l'apparition d'épisodes réactionnels, on a utilisé une augmentation très

prudente et très progressive de la posologie quotidienne (25 mg par jour 6 jours sur 7 le premier mois, puis augmentation de 1/4 de comprimé tous les mois jusqu'à la dose de 100 mg par jour 6 jours sur 7 à partir du quatrième mois).

Mais la possibilité d'apparition de souches sulfono-résistantes risque d'être cause d'échecs avec cette progression posologique. Aussi au Pavillon de Malte la tendance actuelle est de réduire chez l'adulte à 3 ou même à 2 semaines les paliers d'augmentation par étapes de 25 mg de DDS pour arriver à une dose quotidienne maxima de 100 à 150 mg. Avec cette progression accélérée les poussées réactionnelles initiales (dans les premières semaines) ont été rares. Quant aux poussées réactionnelles dues à un surdosage relatif, cette cause provocatrice semble avoir été exagérée.

b) les sulfamides et en particulier le SUultirène est moins réactogène . Il est largement prescrit au Pavillon de Malte, surtout en cas d'atteinte nerveuse en traitement ambulatoire à la dose quotidienne de un comprimé et demi, et parfois même deux et semble par ailleurs plus actif sur les localisations nerveuses de la lèpre.

c) La rifamycine SV a été utilisée au Pavillon de Malte dès 1963 sous une forme injectable difficilement maniable. Actuellement s'y est substituée la Rifampicine par voie orale administrée à la dose quotidienne de 600 mg en une seule prise à distance d'une prise d'aliments. Le médicament est peu réactionnel et peut permettre de surmonter , en ambulatoire, les poussées réactionnelles en le substituant aux sulfones.

d) Le 1906 CIBA, à condition d'être manié avec prudence, peut être utilisé avec succès dans les cas de lèpre très réactionnelle Son efficacité s'épuiserait en 9 à 12 mois. Il permet souvent la reprise ultérieure d'une thérapeutique antihansénienne plus efficace sans nouvelles poussées réactionnelles.

e) enfin au pavillon de Malte, dans des lèpres très réactionnelles, une mise en traitement a pu être souvent réalisée par la Streptomycine Pantothénique à la dose de 0,50, puis 1 gramme, tous les deux jours en injection intra-musculaire. Comme le Rimifon, ce n'est qu'un antihansénien mineur et il faut progressivement y associer, puis lui substituer un antihansénien plus actif, 1906 CIBA, Sultirène et même Disulone qui peut alors bien souvent être utilisé sans provoquer de nouvelle poussée.

2) D'autre part, mettre en oeuvre un traitement anti-réctionnel. Mais le vaste et disparate choix des médicaments qui ont été préconisés et qu'on retrouve dans la littérature montre la difficulté d'en obtenir un bon résultat. Nous passerons en revue les plus préconisés en indistant sur ceux qui ont été utilisés au pavillon de Malte et surtout les deux derniers les plus efficaces, la Thalidomide et le Lamprene

B - NOMBREUSES MEDICATIONS ANTI-REACTIONNELLES D'EFFICACITE DISCUTABLE OU INCONSTANTE

1°) les colorants utilisés à cause de leur propriétés antiseptiques, la fluorescéine, le mercurochrome, le violet de gentiane et même le bleu de méthylène sont aujourd'hui totalement abandonnés.

2°) les antimoniaux. Préconisés par STEIN en 1932, les composés antimoniés se heurtaient à l'objection de perdre leur efficacité en cas de rechute. En fait au pavillon de Malte, avec l'ANTIMOMALINE en injection I M, aucune activité nette n'a été constatée.

Si la GLUCANTIME a paru donner quelques résultats, à la dose de 4 ampoules les premiers jours suivies de doses dégressives pendant 10 jours environ, sa très grande nocivité pour le myocarde même sous surveillance électrocardiographique a conduit à renoncer à son emploi.

3°) Les Antihistaminiques et Antisérotonines Bien que plusieurs auteurs, souscrivant à la théorie allergique humorale de l'E N L, disent en avoir obtenu quelques succès, au pavillon de Malte, l'emploi de ces médicaments s'est avéré aussi inefficace qu'inoffensif.

4°) La Vitaminothérapie

De multiples vitamines ont été préconisées :

- vitamine A et D
- acide ascorbique
- vitamines du groupe B et surtout B12
- vitamine PP

Utilisées au pavillon de Malte, elles n'ont pas semblé donner de résultats probants.

L'emploi du sel de sodium de l'ester dibenzoyl- sulfonique de la di- hydro- vitamine K (spécialisé sous le nom de K- thrombyl) en injection IV (ou IM) biquotidiennes a pu contrôler rapidement certaines réactions , en particulier dans ses manifestations oculaires et névritiques. De plus elle augmente la tolérance ultérieure aux sulfones et permet de dépasser la dose- seuil initialement réactionnelle.

5°) La médication Salicylée par voie orale, ou mieux par voie intra- veineuse peut donner d'intéressants résultats , peut- être parce que quelque peu cortisone- like.

6°) Les transfusions ont donné de bons résultats, quelquefois de façon relativement durable.

Ont été proposées des transfusions :

- soit de sang frais total à raison de 2 à 3 transfusions de 250 cc, espacées de 2 jours.
- soit plasma hétérologue ou humain lyophilisé.

Au pavillon de Malte, les petites transfusions n'ont été employées que de façon exceptionnelle, malgré leurs bons résultats en raison de l'apparition possible d'un choc transfusionnel, après quelques transfusions qui avaient sans doute fait apparaître des anticorps contre quelques antigènes globulaires d'importance normalement secondaire.

7°) Les ANTIBIOTIQUES à large spectre ont souvent un effet heureux lorsque la réaction est déclenchée ou entretenue par un état infectieux plus ou moins patent. En dehors des antibiotiques utilisés dans cette autre mycobactériose qu'est la tuberculose, (streptomycine, Rimifon, Rifampicine) d'autres antibiotiques ont été essayés comme médicaments d'appoint dans la réaction lépreuse. Les résultats sont variables et quelquefois discordants suivant les auteurs . Citons :

- le P.A.S.
- le Chloramphenicol
- la Rovamycine
- Thiamphénicol

Au Pavillon de Malte, lorsqu'il existe un état infectieux, l'antibiotique le plus utilisé est le TRIACETYL-OLEANDOMYCINE, commercialisé sous le nom de T.A.O. en raison des propriétés anti-inflammatoires qu'il associe à ses propriétés antimicrobiennes.

8°) La Corticothérapie

Au Pavillon de Malte, son emploi, par voie générale a été rejetée de façon absolue depuis de nombreuses années, malgré les résultats souvent rapides et même spectaculaires qu'elle peut donner :

- amélioration des signes généraux et baisse de la température en 24 heures
- régression rapide des manifestations cutanées et nerveuses, ainsi que, semble-t-il des orchites et des lésions oculaires, et
- disparition de toute manifestation nouvelle.

Les corticoïdes sont proscrits en raison de l'état de cortico - dépendance et des facilités évolutives qu'ils peuvent apporter à l'infection hansénienne

a) Cortico- dépendance

Les reprises subintrantes, malgré la suspension de la sulfonothérapie obligent à l'administration

quotidienne de corticoïdes pendant des mois. Les reprises réactionnelles surviennent lorsqu'on essaye de diminuer les doses. Il s'en suit des risques d'accoutumance obligeant d'avoir recours à une posologie de plus en plus élevée, le malade entrant dans un véritable cycle infernal difficile à interrompre, avec les inconvénients qui en résultent d'hypercorticisme et d'état cushingien difficiles à résoudre.

b) Facilités évolutives

L'inhibition des réactions de défense de l'organisme soumis à la corticothérapie est responsable de l'éclosion de phénomènes infectieux, bactériens ou viraux. La diminution des moyens de défense et de l'immunité peut provoquer une flambée évolutive de la maladie de Hansen.

La relative fréquence de l'association de lèpre et de tuberculose expose spécialement ici au déclenchement d'accidents tuberculeux.

c) enfin s'y ajoutent les accidents, incidents et complications secondaires à tout traitement par des corticoïdes (digestifs, métaboliques , endocriniens et autres).

Seules les manifestations névritiques graves et l'iridocyclite , cause de cécité, peuvent faire discuter le recours à la corticothérapie; en fait sont uniquement à utiliser les injections locales d'hydrocortisone.

9°) Les anti- Paludéens de synthèse .

Utilisés pour la première fois au Pavillon de Malte à l'occasion d'une reprise de paludisme chez un hansénien, ils sont souvent efficaces à doses suffisamment élevées et prolongées, sur les poussées réactionnelles générales et cutanées ou névritiques et périnévritiques.

Non seulement ils peuvent permettre la poursuite des sulfones à doses élevées , mais semblent renforcer leur action antihansénien. Ils sont souvent donnés à titre préventif contre toute poussée réactionnelle. La dose de départ de 0,30 ou de 0,40 g par jour est pour-

suivie pendant plusieurs jours, puis diminution lentement progressive (pour éviter toute rechute) à 0,20 et 0,10 g par jour, en deux prises la matin et à midi pour éviter toute action excitante susceptible d'entraver le sommeil. Le traitement sera couramment de plusieurs mois.

Avec la Nivaquine, à ces doses, et malgré des traitements prolongés (souvent des mois), il n'a jamais été observé d'accidents graves en particulier la redoutable névrite optique.

Les seuls incidents ont été :

- des minimes dépôts à la face postérieure de la cornée et surtout face antérieure du cristallin, qui d'ailleurs ne gènent pas la vision.
- une rarissime parésie de l'accomodation, transitoire.
- pigmentation du palais et de la cavité buccale, peu génante d'ailleurs.
- cyanose et pigmentation brun violacée du visage.
- canitie
- des douleurs gastriques (dans ces cas le Plaquenyl a été mieux toléré).

C - La THALIDOMIDE

a) Formule

Synthétisée par KUNTZ en 1956, et utilisée, pour la première fois chez des lépromateux par SHESKIN en 1964, il s'agit d'une phtalimidoglutarimide ou phtalimide - 3- dioxo-2- 6 pipéridine, possédant 2 noyaux :

- le noyau glutarimide et
- le noyau phtalimide qui vont donner des dérivés différents

b) Présentation

La Thalidomide est présentée sous forme de comprimés seccables, dosés à 100 mg.

Aucune préparation injectable n'a été réalisée dans le commerce, car le produit s'hydrolyse spontanément plus ou moins rapidement en solution où il se dissout très mal.

c) Métabolisme

Son étude a été réalisée chez l'animal avec de la C 14 Thalidomide Son absorption est rapide puisque chez le rat et le lapin, la thalidomide et ses dérivés peuvent être isolées dans les urines, le sang et le cerveau de l'animal une heure seulement après l'administration orale du produit.

Son hydrolyse commence avant son absorption intestinale. L'étude de sa répartition dans l'organisme, montre que le taux sanguin de la Thalidomide s'élève rapidement, passe par un maximum vers la 15e minute après l'absorption orale, persiste jusque vers la 4e heure où son taux diminue du fait de l'élimination urinaire du passage dans les différents organes et de l'hydrolyse spontanée. La Thalidomide est capable de diffuser dans tous les organes principalement le cerveau et le rein. Dans le derme elle est retrouvée au bout de la 6e heure. A l'inverse des barbituriques, la Thalidomide ne pénètre pas dans la graisse ce qui explique sa faible toxicité même à très fortes doses.

Son excrétion étudiée à l'aide d'une thalidomide radio-active marquée par le radical phtalique montre que l'élimination est rapide. Le ler jour : - 44% de la radioactivité est retrouvée dans les urines
- 36 % dans les fèces.

Le lendemain les taux sont respectivement de 4,5 % et de 7,5 % , puis du 3e au 10e jour ils sont insignifiants.

Au total, après une absorption rapide, la thalidomide se répartit dans tout l'organisme, y compris le sperme, sauf les graisses, et 80 % du produit est éliminé en 24 heures.

d) Posologie

Tandis que SAGHER et SHESKIN en Israël considèrent que l'administration de Thalidomide doit prouver son efficacité en quelques jours et peut ensuite être cessée sans reprise réactionnelle, des cures aussi courtes ont été au pavillon de Malte presque toujours suivies de reprises réactionnelles peu après l'arrêt du médicament.

Les doses initiales utilisées ont été de 300 ou 400 mg par jour, mais la posologie n'a été diminuée que progressivement, après arrêt de la réaction et dans certains cas il fut nécessaire pour éviter toute menace de reprise réactionnelle, de poursuivre des doses quotidiennes de 100 ou 50 mg pendant plusieurs semaines.

e) Complications

L'administration de la Thalidomide aux seuls malades masculins et aux femmes ayant dépassé toute possibilité de procréation peut entrainer les symptomes suivants :

- troubles digestifs, constipation, parfois diarrhée
- sécheresse des muqueuses
- somnolence
- érection difficile
- érythème fugace de la face et du tronc
- rashs vésiculo- bulleux.

Il faut remarquer que les polynévrites toxiques par lésion des nerfs périphériques signalées avec la Thalidomide en tant que sédatif, n'ont jamais été retrouvées chez les lépromateux en réaction ; bien plus, le médicament donne de fréquents bons résultats sur les névrites, bien que SAGHER et SHESKIN le considèrent comme sans action sur celle- ci.

f) Mécanisme d'action

Malgré de nombreuses études il reste mystérieux.

La Thalidomide n'appartient ni à la classe des anti-inflammatoires, ni à celle des immunosuppresseurs ; un autre mode d'action a été proposé, supposant l'intervention de la Thalidomide sur le complexe antigène + anticorps + complément

g) Résul ts de la Thalidomide

L'utilisation de la Thalidomide au pavillon de Malte a confirmé sa nette supériorité par rapport aux autres médications dans le traitement des poussées réactionnelles de la lèpre.

A la dose initiale de 400 mg par jour, son effet est rapide se manifestant d'abord sur les signes généraux, puis sur les signes cutanés, ensuite sur les signes névritiques.

L'administration doit être suffisamment prolongée car son effet est temporaire et cesse à l'arrêt du médicament. Mais il n'y a pas d'accoutumance et la Thalidomide garde son efficacité à chaque reprise. Des échecs ont été rencontrés :

- lorsque la posologie était insuffisante
- lorsque les doses étaient trop rapidement dégréssives.
- s'il existe un épisode infectieux surajouté qui ne cède alors qu'à la médication anti-infectieuse adéquate.

La Thalidomide possède en outre, un certain intérêt diagnostique. La coexistence et l'intrication de réactivité non spécifique et d'évolutivité hansénienne pose un problème clinique et thérapeutique. La Thalidomide agissant spécifiquement sur les poussées réactionnelles non - spécifiques permet de différencier la part revenant aux uns et aux autres.

En cas de poussées évolutives spécifiquement hanséniennes, la Thalidomide n'a qu'une action limitée et c'est l'augmentation ultérieure de la posologie du traitement anti hansénien qui fait regresser et disparaitre ses symptomes.

Enfin, dans certains cas les régressions et les rechutes réactionnelles se multiplient dès que l'administration de la Thali-

domide cesse ou dès que la dose est diminuée même très progressivement. Dans de tels cas avant l'apparition du Lamprène, l'emploi exclusif de la RIFAMPICINE substitué à tout autre médicament anti-hansénien, a pu au pavillon de Malte être de quelque utilité.

D- B 663 GEIGY(LAMPRENE) ou CLOFAZIMINE

Il s'agit d'une phénazine pigmentée de la série dite des " Rimino- compound " et qui est dérivée de l'altération chimique progressive de la molécule aniline : safranine. Sa formule chimique développée est le 2p- chloroanilline - 5- p- chloro- phényl- 3- 5 - dihydro- 3 - isopropyl- imino- phénazine.

Ce produit est né des recherches expérimentales visant le traitement de la tuberculose.

En 1948, BARRY et ses collaborateurs signalent ses propriétés antimicrobiennes in vitro. Trois ans plus tard , BARRY et CONALTY utilisent le produit in vivo dans le traitement de la tuberculose du rat et du cobaye et, plus tard dans les lésions produites par le Mycobacterium Ulcerans.

Comme anti- lépreux, le B 663 a été essayé en 1952 par ALLDAY et BARNES au Nigéria et en 1962 par BROWNE avec une bonne tolérance et de bons résultats cliniques.

En 1964 SHEPARD et CHANG ont utilisé le B 663 dans les infections du coussinet plantaire de la souris par ke Mycobacterium leprae.

En 1966 PETIT et REES en Malaisie signalent l'action du produit chez des malades devenus résistants à la DDS.

HASTINS et TRAUTMAN d'une part, RENDERS au Congo d'autre part signalent en 1968 l'action favorable du produit sur les formes réactionnelles . Par la suite, les publications se multiplient , signalant le produit comme doué d'activité anti-hansénienne et anti- inflammatoire (anti- mycobactérienne).

Le Lamprène est une poudre microcristalline, jaune orange , insoluble dans l'eau, soluble dans les graisses et les solvants organiques. Il est conditionné en capsules de 100 mg.

Posologie

Elle est encore discutée

La dose nécessaire pour avoir une activité anti-hansénienne certaine semble être de 400 mg par jour. Cette dose serait à atteindre de façon progressive, en commencant avec 1 comprimé par jour et en augmentant la dose de 100 mg chaque semaine.

Mais cette dose quotidienne de 400 mg entraine une coloration rouge intense des téguments qui empêche la poursuite du traitement, peut-être même sur peau noire.

Comme antiréactionnel, une dose de 100 à 200 mg par jour suffit et n'entraine en général qu'une teinte rosée, surtout sur peau un peu foncée ; mais ces doses réduites n'ont pas paru, au pavillon de Malte avoir l'activité anti-hansénienne que LANGUILLON leur attribue.

Absorption et métabolisme

Les études expérimentales faites au Laboratoire sur des animaux montrent que la substance injectée par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-péritonéale est absorbée très lentement et souvent plusieurs mois après un pourcentage important de la dose est retrouvée au point d'injection.

Par voie orale, l'absorption est différente d'une espèce à l'autre. Chez l'homme la prise du médicament par voie orale sous forme de capsules permet l'absorption de 85 % du produit. Le médicament absorbé par voie intestinale passe lentement dans le courant circulatoire et de là son passage est assez rapide vers les différents organes, en particulier les cellules du système réticulo-endothélial (foie, rein, ganglions) et dans le tissu adipeux. Cette fixation, sous forme de micro-cristaux, dans les cellules réticulo-endothéliales du foie n'entraine pas apparemment de dégénérescence maligne. Son élimination est très lente. Elle se fait dans les urines, où le produit est retrouvé inchangé.

Sa toxicité est faible.

Les complications

La coloration des tissus en rouge -orangé par les safranines est connue de longue date ; le B 663 GEIGY étant apo-safranine n'y fait pas exception. Le produit provoque d'importantes modifications de coloration cutanée tant chez les animaux de laboratoire que chez l'homme ; le phénomène a été noté par tous les auteurs ayant utilisé le Lamprène.

Chez les sujets à peau blanche on observe un rapide changement de coloration des téguments qui prennent une teinte bleu-foncée au niveau des lésions infiltrées, la peau saine environnante prenant au contraire une teinte orange ou rouge.

Chez les patients de race noire, on note que la coloration rougeâtre observée au début du traitement vire progressivement au rouge sombre et ensuite au noir, c'est à dire un certain degré d'hyperpigmentation. Chez des patients chinois l'administration du B 663 GEIGY entraine une pigmentation rouge des téguments, les macules lépreuses présentant un mélange de pigmentation noire et de pigmentation rouge.

Cette pigmentation apparait environ 10 à 15 jours après le début du traitement. Elle atteint en premier lieu le visage et les régions découvertes, puis le tronc, le dos. Les lésions infiltrées paraissent spécialement touchées par le phénomène : les macules lépromateuses sont presque mises en évidence et montrent une teinte plus sombre que le reste de la peau.

A part l'épiderme, les produits d'excrétion tels les urines (moyen de contrôle très utile de la prise régulière du médicament), les selles et la sueur prennent également cette coloration.

La poursuite du traitement peut provoquer un peu plus tard à partir de la 5e- 8e semaine l'apparition d'une coloration au niveau de la paume des mains et de la plante des pides, voire des conjonctives, des poils et des cheveux.

Cette pigmentation s'observe de façon très nette avec des doses journalières de 300 à 400 mg de Lamprène. Par contre avec une posologie de 100 mg par jour on n'observe pas (ou pratiquement pas) de modification de teinte. Ajoutons que cette coloration disparait après l'arrêt du Lamprène et de la façon suivante :

- 15 jours environ pour les produits d'excrétion
- 30 jours environ pour les téguments sains et les conjonctives
- 45 jours environ pour les poils et le cuir chevelu
- 60 jours environ pour la paume des mains et la plante des pieds
- 3 à 5 mois pour les lésions lépreuses.

Les biopsies de la peau rouge montrent que la graisse sous - cutanée est plus profondément coloré que le derme et l'épiderme.

La biopsie des peaux noires montre une augmentation du stratum germinatum avec une augmentation du pigment et des mélanophores. La pigmentation cutanée n'a aucune signification pathologique et ne constitue pas une contre- indication à la poursuite du traitement du moins chez les mélanodermes.

Autres effets secondaires : ont été signalés

- intolérance gastrique
- nausées
- céphalées, étourdissements passagers
- léger prurit suivi de desquamation cutanée et états ichtyosiques de la peau
- alopécie
- aucun effet pathologique au cours de la grossesse n'a été signalé, mais les enfants sont nés avec une peau hyper- pigmentée.

Indications - Résultats

Le B 663 GEIGY ou LAMPRENE est actuellement le seul médicament à la fois antiréactionnel et anti- hansénien. Mais pour atténuer son action pigmentogène, il est nécessaire de rester à des doses quotidiennes de 100 à 200 mg qui sont anti-réactionnelles mais d'efficacité anti-hansénienne discutable. Le LAMPRENE trouve donc ses indications dans les cas suivants :

1) dans les poussées et états réactionnels

Le lamprène par son excellente tolérance et son caractère peu réactogène, trouve une indication chez les lépreux réactionnels allergiques à toute autre médication anti-lépreuse.

La survenue quelques jours après le début de son administration d'une nouvelle poussée, qui d'ailleurs généralement tourne court, n'empêche pas la poursuite du traitement.

L'efficacité du traitement est apprécié sur

- la disparition de nouvelles réactions lépreuses ou de leurs équivalents
- l'amélioration de l'état général et la prise de poids
- la désinfiltration progressive des plaques lépromateuses et la diminution de volume des nodules.
- l'évolution de l'index bactérioscopique et de l'index morphologique.

2) Dans les formes corticostéroides dépendantes il peut permettre le sevrage progressif des corticostéroides sans reprise réactionnelle interrompant le sevrage.

3) dans les formes sulfono- résistantes,

il peut être tentant d'utiliser le Lamprène qui pour LANGUILLON aurait une certaine activité anti- hansénienne, aux doses réduites de 2 voire 1 gélule par jour.

4) Dans la lèpre lépromateuse lente à s'améliorer au point de vue bactérisocopique et dans les formes sévères généralisées, le LAMPRENE peut, même à des doses réduites avoir une activité d'appoint et par ailleurs permettre d'éviter la survenue de réaction.

OBSERVATION n° 1

Monsieur A...Ahmed né le 24 septembre 1949 originaire des Iles Comores

Le diagnostic de Lèpre lépromateuse est porté en 1970 sur la présence de bacilles de Hansen au prélévement du mucus nasal, avec des troubles de la sensibilité de la main gauche.

Jusqu'en 1972, date de son arrivée en France, il est traité de façon irrégulière par DISULONE, FANASIL, Antibiotiques et Corticoïdes.

En Novembre 1972 le malade est hospitalisé au Pavillon Jeanselme de l' Hôpital Saint Louis avec le diagnostic de poussée évolutive. Le tableau clinique associait : hyperthermie à 38°5, asthénie, nombreux nodules sous-cutanés au niveau des bras, avant-bras et cuisses, arthralgies des chevilles et des poignets et troubles de la sensibilité du cubital de l'avant bras gauche. La biopsie faite le 5 décembre 1972 au tiers inférieur du bras gauche montrait un aspect histologique de lépre lépromateuse avec en profondeur une lésion inflammatoire aigue, à type d'abcès. Le malade reçoitde la DISULONE à la dose de 80 mg par jour, puis de 120 mg par jour

Le 29 janvier 1973, Monsieur A... est hospitalisé au Pavillon de Malte :

- Les nodules persistent et certains d'entre eux , au bras gauches sont ulcérés
- le sérodiagnostic par immunofluorescence est positif à 1/128è
- la numération - formule sanguine montre une anémie hypochrome par déficit en G- 6- P- D

Devant cette anémie, la Disulone qui était prescrite à la dose de 120 mg par jour est arrêtée et à partir de début février le malade reçoit : RIFAMPYCINE 600 mg par jour

NIVAQUINE 400 mg par jour

Le 24 Février 1973, l'hémogramme est redevenu normal. Le tableau clinique est amélioré et le malade sort avec un traitement associant : RIFADINE 2 gelules par jour

PROFENID 2 comprimés par jour

En Avril 1973 la PROFENID est arrêtée et on continue la RIFADINE seule à la même dose de 2 comprimés par jour

En Mai 1973 apparition de douleurs dans le territoire du médian et du cubital gauche, sur le trajet des nerfs et dans leur territoire d'innervation.

A la RIFADINE à la même dose on associe :

NIVAQUINE 2 comprimés par jour

PROFENID 2 comprimés par jour

Jusqu'en novembre 1973, le malade est suivi chaque semaine à la consultation du Pavillon Brocq ; il fait plusieurs poussées réactionnelles de courte durée et poursuit le même traitement.

Le 8 novembre 1973, il est hospitalisé à l'Hopital de la Cité Universitaire pour une nouvelle poussée réactionnelle. Il reçoit 5 transfusions qui amènent une régression rapide. Il sort le 30 novembre.

Le 2 janvier 1974 devant les poussées réactionnelles de plus en plus rapprochées, le malade toujours suivi à la consultation du Pavillon Brocq, reçoit de la

THALIDOMIDE à la dose de 4 comprimés par jour, associés à la RIFADINE 2 gelules par jour et

NIVAQUINE 2 comprimés par jour

Après 3 jours de traitement par la THALIDOMIDE l'amélioration subjective est nette. La température est redevenue normale. Mais devant la persistance de l'évolutivité on reprend

la DISULONE 25 mg par jour 6 jours sur 7

Le 26 janvier 1974 le cubital gauche est toujours hypertrophié et douloureux avec diminution de la force d'opposition premier - cinquième doigt de la main gauche et présence de petits nodules profonds et douloureux à la face antérieure des deux cuisses. On associé alors

LAMPRENE 2 gelules par jour

RIFADINE 2 gelules par jour

DISULONE 25 mg par jour puis 50 mg par jour 6 jours sur 7.

Le 30 janvier 1974 : il n'existe aucune amélioration
on ajoute de la THALIDOMIDE 4 comprimés par jour
et DISULONE 75 mg par jour

Le 26 Février 1974 nette amélioration. La THALIDOMIDE est arrêtée

Le 9 avril 1974. Il n'y a pas eu de nouvelle poussée réactionnelle.
Le LAMPRENE est diminué à 1 gelule par jour
La DISULONE est augmentée à la dose de 100 mg par jour 6 jours sur 7. La RIFADINE est continuée à la même dose de 600 mg par jour.

12 octobre 1974: Le malade a continué sans interruption le traitement et à cette date on note la disparition totale des lésions cutanées, le cubital gauche un peu hypertrophié n'est plus douloureux. Il existe un début de récupération de la tonicité du premier interosseux dorsal de la main gauche. La coloration rouge des téguments est très discrète.
Le malade continue le même traitement :

DISULONE	100 mg par jour 6 jours sur 7
RIFADINE	600 mg par jour
LAMPRENE	1 gelule par jour

OBSERVATION n° 2

Monsieur N... G né le 9 novembre 1949 à la GUADELOUPE

Malade atteint de lèpre lépromateuse diagnostiquée en 1970. Il est traité à la Guadeloupe, d'abord par DISULONE-RETARD (et avec ce traitement , il fait une poussée réactionnelle), ensuite par SULTIRENE jusqu'en 1972, puis par FANASIL .

Monsieur N... arrive en France en juin 1974 et il est vu pour la première fois à la consultation du service le 25 juin 1974 : il présentait le tableau suivant

- infiltration du lobule des deux oreilles
- un petit léprome sur la pommette droite
- des macules hypochromiques et erythémateuses non anesthésiques, occupant tout le dos et la région épigastrique
- les plexus cervicaux superficiels, les nerfs cubitaux, médians et sciatiques poplités externes étaient hypertrophiés mais non douloureux. Le radial gauche était également hypertrophié.
- amyotrophie du 1er interosseux dorsal de la main gauche
- M. N. : 1 bacille de Hansen par champ en moyenne ; quelques petits globi. Index de granularité : moins de 50%
- F.B.O. environ 60 bacilles de Hansen par champ; isolés ou en globi ; Index de granularité : 80 %
- F.B.L. : 5 bacilles de Hansen par champ environ. Quelques petits globi ; index de granularité : 80 %

La Sulfamidémie était supérieure à 80 mg o/oo

On décide donc d'arrêter le Fanasil et le malade reçoit :

RIFADINE 2 gelules par jour

LAMPRENE 1 gelule par jour

Le 6 aout 1974 : il n'existe aucune modification clinique, sauf le sciatique poplité externe droit qui est moins hypertrophié

M.N. recherche de B H est négative

F.B.O. : une trentaine de B.H. isolés ou en globi par champ ; index de granularité : 98 %

On continue le traitement par

RIFADINE 3 gelules par jour

LAMPRENE 2 gelules par jour

10 septembre 1974 Aucune modification clinique on continue

RIFADINE 2 gelules par jour

LAMPRENE 2 gelules par jour

20 octobre 1974 : on constate une nette régression des lésions cutanées

- mais persistance des hypertrophies nerveuses avec apparition de douleurs sur le cubital droit.

M.N. : 1 seul B.H. granuleux sur les prélévements examinés

F.B.O. : une trentaine de B.H. isolés ou en petits globi par champ, pratiquement tous granuleux

Le traitement prescrit associé :

RIFADINE 2 gelules par jour

LAMPRENE 2 gelules par jour

PROFENID 4 gelules par jour

OBSERVATION N° 3

Monsieur J... José né le 10 novembre 1947 originaire de la Martinique

Il s'agit d'une lèpre lépromateuse découverte en 1958; le malade est traité à la Martinique par DISULONE puis par SULTIRENE

Lors de son arrivée en France en 1968, le traitement est interrompu pendant 1 an, puis repris par DISULONE et NIVAQUINE

De 1969 à 1974 le malade est suivi en ville, et il semble qu'il ait fait pendant cette période plusieurs poussées réactionnelles, mais le traitement était suivi de façon épisodique

Le 24 avril 1974, le malade est hospitalisé au Pavillon de Malte et il présente un tableau de poussée réactionnelle avec

- petis nodules douloureux, multiples sur le visage et les bras
- hypertrophie douloureuse des cubitaux
- maux perforants plantaires gauche et droit
- le M.N. montrait 1 globi granuleux sur l'un des prélévements
- F.B.L. : 1 bacille de Hansen par 5 champs examinés

A partir du 26 avril le malade reçoit 3 comprimés de THALIDOMIDE par jour pendant 3 jours, puis 2 comprimés de THALIDOMIDE par jour pendant 3 jours

A partir du 2 mai 1974 : THALIDOMIDE 1 comprimé par jour
STREPTOMYCINE 0,5 g par jour

Le 13 mai 1974 - la THALIDOMIDE est arrêtée
- on continue 1g de STREPTOMYCINE
- et DISULONE 25 mg par jour 6 jours sur 7

Le malade sort le 6 juillet 1974. Les douleurs sont atténués mais il n'y a pas de modification des lésions cutanées et nerveuses. Le traitement de sortie était :

- DISULONE 75 mg par jour 6 jours sur 7
- LAMPRENE 1 gelule par jour
- DUCTON 1 comprimé tous les deux jours

A partir du 16 juillet 1974 le malade est suivi chaque semaine à la Consultation du Pavillon Brocq. La dose du LAMPRENE est augmentée à 2 gelules par jour, la DISULONE est continuée à la même dose

23 juillet 1974, on note un début d'amélioration

31 juillet 1974 : nette amélioration de l'infiltration des éléments nodulaires du visage et des douleurs ostéo- articulaires. Le même traitement est poursuivi

5 aout 1974 : on augmente la DISULONE à 100 mg par jour 6 jours sur 7

Par la suite le malade sera revu à la consultation chaque mois

le 6 décembre 1974 :

- l'amélioration cutanée se poursuit
- les douleurs névritiques ont disparu
- les maux perforants plantaires sont stationnaires

Il existe une coloration rouge du visage et de la paume des mains

Le même traitement est poursuivi

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

LAMPRENE 2 gelules par jour

Le 17 mars 1973 - augmentation de volume des lésions du visage
- essai de PROFENID 2 comprimés par jour

1er avril 1973 - très nette régression de l'infiltration

Le malade sort le 20 avril 1973 avec un traitement ambulatoire au LAMPRENE à la dose de 2 gelules par jour.

Le 8 mai 1973 - Etat satisfaisant des lésions cutanées
- Steppage pied droit inchangé
Le traitement est toujours le même
SULTIRENE 1 comprimé par jour
LAMPRENE 2 gelules par jour

Le 22 mai 1973 - on arrête le SULTIRENE
- et le malade reçoit RIFADINE 2 comprimés par jour
LAMPRENE 1 gelule par jour

16 octobre 1973 la malade a été suivi chaque mois à la consultation
- nette amélioration cutanée, mais le steppage reste inchangé.

Traitement RIFADINE 900 mg 1 fois par semaine
LAMPRENE 2 gelules par jour
DISULONE par paliers de 25 mg en augmentant toutes les 3 semaines

Devant la pesisttance du steppage au pied droit on discute la nécessité d'une neurolyse du sciatique poplité droit qui est refusée par le malade.

21 janvier 1974 - Arrêt de la RIFADINE
Le malade continue LAMPRENE 2 gelules par jour
DISULONE 100 mg par jour

9 avril 1974 les lésions du visage sont pratiquement désinfiltrées
le steppage inchangé
Il existe une coloration rouge du visage peu gênante
On continue DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7
LAMPRENE 1 jour sur 2 deux gelules
l'autre jour 1 gelule

9 juillet 1974 amélioration cutanée. Il reçoit toujours
- de la DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7
Le LAMPRENE a été diminué à 1 gelule par jour

8 octobre 1974 disparition pratiquement totale des lésions du visage et du tronc. Amélioration discrète mais certaine du steppage du pied droit . Il n'existe pas de douleurs névritiques. Le même traitement est poursuivi et le malade sera revu à la consultation au début de l' année 1975.

OBSERVATION N° 5

Monsieur P... L né le 17 septembre 1930 originaire de la Guadeloupe

Le diagnostic de lèpre lépromateuse est porté en janvier 1957 et Monsieur P... est traité par de la DISULONE-SUSPENSION jusqu'en mars 1957 date à laquelle il fait une première poussée réactionnelle avec manifestations névritiques.

Il reçoit alors du K- THROMBYL, des petites transfusions et de la NIVAQUINE

En juin 1957, , devant la persistance des douleurs , il est mis aux corticoïdes, jusqu'en janvier 1958, chaque arrêt de CORTANCYL correspondant à une nouvelle poussée réactionnelle.

Le 18 janvier 1958 le CORTANCYL(20 mg par jour) est remplacé par l' HYDROCORTANCYL (20 mg par jour) posologie qui sera progressivement réduite pour arriver en Mai 1958 à 5 mg par jour.

Une intrruption du traitement provoque une nouvelle poussée réactionnelle et oblige à reprendre le CORTANCYL à la dose de 20 mg par jour, associé à la NIVAQUINE 400 mg par jour et D.D.S. - SUSPENSION.

En janvier 1969 Monsieur P. part à la Guadeloupe, interrompt son traitement et revient dans le service en Août 1959 en pleine poussée réactionnelle névritique avec paralysie bilatérale des sciatiques poplités externes, qui cède à la NIVAQUINE.

Un traitement antihansénien par 1906 - CIBA est alors mis en route; ce traitement est bien supporté et poursuivi jusqu'en mai 1960.

A cette date il est mis en traitement par SULTIRENE 2 comprimés par jour jusqu'en juin 1963, puis 1 comprimé et demi de SULTIRENE par jour jusqu'en septembre 1966.

De septembre 1966au 19 septembre 1971, Monsieur P... n'est plus revu à la Consultation du service et il avait interrompu

La posologie de la THALIDOMIDE sera réduite de façon progressive et ler ler Février 1974 le malade sort : il y a une nette amélioration clinique : les nerfs tibiaux postérieurs ont diminué de volume et les douleurs ont pratiquement disparu

Le traitement ambulatoire est

LAMPRENE 2 gelules par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

Le 12 mars 1974. Amélioration certaine des sciatiques poplités externes. En raison de la coloration rouge du visage, le LAMPRENE est diminué à 1 gelule par jour

Le malade est revu le 17 juin 1974 avec une ulcération importante de la face plantaire du 5e orteil gauche à la suite d'une tentative malencontreuse d'arrasement au rasoir d'une plaque d'hyperkératose.

Le ler juillet 1974 le malade est transféré dans le service de Chirurgie ou on pratique une désarticulation interméta-tarso phalangienne.

En octobre 1974 le malade est revu à la consultation.

Le LAMPRENE a été arrêté depuis juillet et le malade refuse de le reprendre, mais il n'existe aucune manifestation réactionnelle.

On note un état ichtyosique important de la peau des jambes.

Le malade continue le traitement par

DISULONE 100 mg 6 jours sur 7.

OBSERVATION N° 6

Mademoiselle J... M. née le 12 mars 1958 à la Martinique consulte pour la première fois dans le service le 28 mars 1973 pour macules hypochromiques apparues dans l'enfance localisées au niveau des deux avant-bras, avec troubles de la sensibilité superficielle. Il existe par ailleurs de multiples macules hypochromiques disséminées au niveau de la région lombaire, de la région fessière et des cuisses. Les deux cubitaux et les deux sciatiques poplités externes sont palpables et hypertrophiés mais non douloureux. L'examen du mucus nasal et de la frottis biopsie ne montre pas de bacilles de Hansen. Le Séro-diagnostic est positif au 1/256e.

Mlle J... est mise à partir du 28 mars 1972 au traitement par le SULTIRENE à la dose de 1 comprimé et demi par jour.

Le 26 juin 1973 après trois mois de traitement on note un début de repigmentation.

Le 18 septembre 1973 apparition brutale d'une poussée névritique du cubital droit. Au traitement par du SULTIRENE à la dose de 2 comprimés par jour, on associe

NIVAQUINE 3 comprimés par jour

VITANEVRYL FORT 3 comprimés par jour

Le 2 octobre 1973 apparition d'un important renflement fusiforme du cubital droit au dessus de l'épitrochlée. On évoque la possibilité d'un abcès en voie de formation. Le SULTIRENE est augmenté à la dose de 4 comprimés par jour.

Le 10 octobre 1973 Aucune amélioration clinique. La posologie du SULTIRENE est augmentée à 6 comprimés par jour.

Le 7 novembre 1973 l'aspect clinique du cubital droit est inchangé. Le brachial cutané - interne droit est très sensible spontanément et à la palpation, qui exacerbe la douleur il parait induré et monoliforme. Certaines lésions cutanées prennent un aspect érythémateux.

On associe alors

LAMPRENE 2 gelules par jour
SULTIRENE 5 comprimés par jour
NIVAQUINE 3 comprimés par jour

14 novembre 1973 Le cubital droit est très douloureux, avec impression, avec impression très nette d'évolution vers un abcès collicatif. La pònction de l'abcès ramène 1 cc de sérosité visqueuse, avec quelques grumeaux caséeux. L'examen cytobactériologique est négatif, les cultures ne pousseront pas et la coloration de ZIEHL ne montre pas de bacilles acido-alcoolo- résistants

On continue le traitement par

LAMPRENE 2 gelules par jour
SULTIRENE 4 comprimés par jour

21 novembre 1973 Apparition d'une irradiation douloureuse dans le 4e et 5 e doigt de la main droite. L'abcès est de nouveau ponctionné. On continue le même traitement.

1er décembre 1973 Les douleurs ont nettement diminué d'intensité le LAMPRENE est arrêté et on poursuit

SULTIRENE 2 comprimés par jour
RIFADINE 2 gelules par jour

12 décembre 1973 L'abcès est de nouveau reformé. Il est de nouveau ponctionné. On poursuit le même traitement.

16 janvier 1974 L'abcès est de nouveau ponctionné.
Le même traitement est poursuivi.

30 janvier 1974 Intervention chirurgicale sur l'abcès, on fait une neurotomie longitudinale, avec excision de l'abcès et transposition du cubital en avant

13 mars 1974 Après deux mois et demi l'état clinique est satisfaisant. Le cubital droit n'est plus douloureux à la palpation, ni

spontanément Le traitement médical est continué par du SULTIRENE à la dose de 1 comprimé et demi par jour.

1 juin 1974 Début de récupération du point de vue sensitif dans le domaine de l'innervation du cubital droit. Amélioration nette des lésions cutanées qui ne sont plus érythémateuses.

Le SULTIRENE est continué à la même dose

La malade part à la Martinique du 25 janvier au 15 septembre 1974 où elle continuera le même traitement.

25 septembre 1974

Le cubital droit est induré et monoliforme avec une nette hypertrophie.

Il existe un petit renflement très sensible à la pression à 7 cm au dessus de l'épitrochlé. On note une amyotrophie du 1er interosseux dorsal de la main droite

Par contre il existe une amélioration des lésions cutanées.

On augmente la dose de SULTIRENE à 2 comprimés par jour.

28 novembre 1974 Il n'existe plus de douleurs au niveau du cubital droit

On remarque la reprigmentation progressive des lésions cutanées.

Le traitement est continué par du SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour,

OBSERVATION N° 7

Monsieur G... C né le 21 octobre 1939 à la Martinique, présente une lèpre lépromateuse traitée de façon irrégulière par D.D.S. et 1906 CIBA de 1966 à 1968, puis par D.D.S., RIMACTAN et 1906 CIBA jusqu'en 1970.

Il consulte pour la première fois dans le service le 27 septembre 1970 et à cette date il; présentait

- des lésions cutanées, infiltration du visage et des lobules des oreilles, des lépromes individualisés sur les joues et le menton, alopécie sourcillière bilatérale et de nombreux éléments érythémateux et infiltrées disséminée.
- des lésions nerveuses, hypertrophiées du sus-orbitaire gauche, du sciatique poplité externe droit, du plexus cervical superficiel droit, une atrophie globale des 2 mains, une griffe débutante des III, IV et V doigts aux deux mains et une paralysie des interosseux plus marquée à droite.
- le séro diagnostic de Stefansky était positif au 1/256e
- M.N.: nombreux bacilles de Hansen isolés ou en globi, avec 60 % de formes homogènes
- F.B.L.: très nombreux B.A.A.R. isolés ou en globi

Le traitement par DISULONE 100 mg par jour, 6 jours sur 7, est poursuivi jusqu'en décembre.

Le 12 décembre 1970 on augmente la DISULONE à 125 mg par jour et on note à cette date que les lésions cutanées s'améliorent et que les troncs nerveux précédemment atteints sont moins gros.

Le 30 mars 1971 Le malade qui reçoit toujours de la DISULONE à la dose de 125 mg par jour présente une tuméfaction douloureuse de la face antérieure du poignet gauche qui semble être en relation avec une hypertrophie réactionnelle du nerf médian. On associe à la DISULONE, de la NIVAQUINE à la dose de 0,30 g par jour en 3 prises et on envisage une intervention chirurgicale.

Le 13 mai 1971 après confrontation médico - chirurgicale, on procède à l'intervention chirurgicale : capsuloplastie type ZANCOLLI sur les III, IV et V e doigts pour paralysie médio- cubitale de la main gauche.

Le 15 mai 1971, 2 jours après l'opération forte poussée réactionnelle avec hyperthermie. Il est mis au traitement par

NIVAQUINE 3 comprimés par jour et

THALIDOMIDE 4 comprimés par jour pendant 6 jours, ensuite 2 comprimés par jour puis 1 comprimé par jour pendant 7 jours. La dose de THALIDOMIDE est ensuite diminuée à un demi- puis à un quart de comprimé par jour, jusqu'au 13 juin 1971, lorsque la poussée est diminuée et la THALIDOMIDE arrêtée.

Le 16 juin 1971, le malade quitte le Pavillon de Malte avec le traitement suivant

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

VITANEVRYL 3 comprimés par jour

24 Août 1971. le malade va bien. Bon résultat de l'opération de ZANCOLLI. . Il existe une nette amélioration des lésions cutanées. Le même traitement par la DISULONE sera poursuivi jusqu'en juin 1972, lorsque Monsieur G... part pour la MARTINIQUE;

4 Novembre 1972, le malade revient de la Martinique où il a fait une poussée réactionnelle avec ulcération de certains éléments du visage et du tronc. D'autre part a arrêté la DISULONE pendant 2 semaines en juillet et a été mis au CORTANCYL (20 mg par jour)par son médecin traitant depuis le 4 août. Actuellement il prend :

DISULONE 100 mg par jour

CORTANCYL 5 mg par jour

On décide de maintenir la dose de DISULONE et de baisser le CORTANCYL de 1 mg par paliers de 1 semaine.

18 décembre 1972

Il prend 1 mg de CORTANCYL par jour

Mais en raison de la flexion irréductible de l'index gauche

On procède à une intervention chirurgicale : neurolyse péri-tronculaire du médian gauche et synovectomie des fléchisseurs

22 décembre 1972 poussée réactionnelle qui cède sous CORTANCYL 5 mg par jour

23 janvier 1973. Va bien. le CORTANCYL a été arrêté sans poussée réactionnelle

On note une amélioration des lésions cutanées.

Il est traité par

DISULONE 100 mg par jour

T.A.O. 6 comprimés par jour

NIVAQUINE 4 comprimés par jour.

Le 13 février 1973 poussée réactionnelle avec papules disséminées, des lésions sur les membres inférieurs qui s'ulcèrent et un vaste placard infiltré du poignet gauche. Le malade est alors mis au traitement par le

LAMPRENE 1 gelule par jour

20 février 1973 Aucune amélioration clinique

Le LAMPRENE est augmenté à la dose de 2 gélules par jour

13 mars 1973 Début d'amélioration des lésions cutanées

On continue le traitement par

DISULONE 100 mg par jour

LAMPRENE 2 gélules par jour

3 avril 1973. Nette amélioration des lésions cutanées réactionnelles, coloration des téguments très rouge, mais bien supportée par le malade

Le même traitement sera poursuivi jusqu'en octobre 1973

16 Octobre 1973. Etat clinique satisfaisant. Nette coloration rouge des téguments et légère coloration des conjonctives

Continue le traitement par

DISULONE 100 mg 6 jours sur 7 et

LAMPRENE 2 gelules 1 jour sur 2 et 1 gelule les autres jours.

26 février 1974. On note une sécheresse de la peau ayant entrainé une hyperkératose quadrillée des jambes et des épaules

On diminue le LAMPRENE à 1 gélule par jour

Le malade sera suivi par la suite chaque mois à la consultation.

Le 10 décembre 1974. Va bien. On continue le même traitement

DISULONE 1 mg par jour

LAMPRENE 1 gélule par jour

La recherche de Bacille de Hansen dans le mucus nasal faite le 10 décembre 1974 est négative.

OBSERVATION N° 8

Monsieur L... N, né le 10 septembre 1958 à la Martinique

Le diagnostic de lépre lépromateuse est porté au début de 1971, à la Martinique devant une éruption de macules érythémateuse disséminée sur le corps et un oedème important de la main gauche.

En Octobre 1971 il est hospitalisé à l' Hopital Claude Bernard à Paris et il est mis au traitement par

RIFAMYCINE 2 gelules par jour

et SULTIRENE 1 c gélule par jour

Dans ce même hopital, il est réhospitalisé à plusieurs reprises, mais en dehors des périodes d'hospitalisation, le traitement est suivi irrégulièrement et interrompu à plusieurs reprises.

En Octobre 1972 on pratique en 1 seul temps une transposition du cubital gauche et une libération du médian gauche au niveau du canal carpien.

Le 18 décembre 1973, il fait une première poussée réactionnelle avec éléments d'Erythema Nodosum Leprosum et d' Erythema Multiformum Leprosum. Mis au traitement par la THALIDOMIDE la poussée réactionnelle régresse favorablement en 16 jours. Monsieur L... est alors de nouveau mis au traitement antihansénien par

RIFAMPYCINE 2 gélules par jour

SULTIRENE 1 comprimé par jour

Le 6 février 1974 Monsieur L... consulte pour la première fois dans le service et présente à cette date

- de multiples placards violacés et infiltrés au niveau des avant- bras, des poignets, de la face antérieure et postérieure des deux cuisses et des 2 jambes et de la joue gauche.
- des éléments de type érythéma nodosum leprosum sur la pommette gauche, à la base du nez et sur la face antérieure de la cuisse gzuche.

- une hypertrophie du Plexus Cervical Superficiel, bilatérale du radial gauche, des deux cubitaux et des deux Sciatiques Poplités Externes
- une paralysie médio- cubitale gauche
- le poignet gauche est en flexion permanente

Le malade est hospitalisé au Pavillon de Malte et continue le traitement par

SULTIRENE 1 comprimé par jour

RIFAMPYCINE 1 gélule par jour

Le 12 février 1974, on constate une amélioration des lésions cutanées et on continue le même traitement

Le 18 février 1974 Deuxième poussée réactionnelle avec douleurs névritiques du Tibial postérieur plus importante à droite

Au traitement précédent on associe

de la THALIDOMIDE à la dose de 3 comprimés par jour pendant 2 jours, puis 2 comprimés par jour tous les jours.

Le 27 février 1974. Nette amélioration. Les douleurs ont disparu. Arrêt de la THALIDOMIDE

Le 05 mars 1974 Nouvelle poussée réactionnelle avec hyperthermie et tuméfaction sous- mentale douloureuse. le malade est de nouveau mis à la THALIDOMIDE

3 comprimés par jour pendant 2 jours, puis

2 comprimés par jour pendant 3 jours et

ensuite 1 comprimé par jour pendant 5 jours.

La poussée réactionnelle est terminée et la THALIDOMIDE arrêtée le 24 mars 1974.

Le 5 avril 1974 Apparition brutale d'un oedème inflammatoire des mains. Cette nouvelle poussée réactionnelle cède sous :

THALIDOMIDE 3 comprimés par jour pendant 3 jours

2 comprimés par jour pendant 4 jours

puis 1 comprimé par jour jusqu'au 14 avril

à la THALIDOMIDE avait été associée de la NIVAQUINE à la dose de 2 comprimés par jour

25 avril 1974 Nouvelle poussée réactionnelle . Le malade reçoit de nouveau de la THALIDOMIDE 2 comprimés par jour et de la NIVAQUINE 4 comprimés par jour

La poussée réactionnelle prend fin le 17 mai 1974

30 mai 1974 Nouvelle poussée réactionnelle douloureuse

Traitement THALIDOMIDE à la dose de

2 comprimés par jour pendant 6 jours, puis

1 comprimé par jour jusqu'au 10 juin

26 juin 1974 Nouvelle poussée réactionnelle avec hyperthermie à 39°5

La malade reçoit 3 comprimés par jour de THALIDOMIDE pendant 5 jours. Le ler juillet la température était redevenue normale, la dose de THALIDOMIDE est baissée à 2 comprimés par jour pendant 4 jours, puis 1 comprimé par jour jusqu'au 11 juillet.

Le 22 juillet 1974 on augmente la dose de SULTIRENE

1 comprimé et demi par jour

29 juillet 1974 Poussée réactionnelle fébrile à 39°5. Un essai de K- THROMBYL, en injection intra-musculaire, 2 injections par jour pendant 2 jours n'entraine aucune amélioration.

On associe alors

THALIDOMIDE	3 comprimés par jour
LAMPRENE	2 gélules par jour

La température redevient normale en 48 h et la THALIDOMIDE est arrêtée le 11 août 1974

On continue

LAMPRENE	2 gélules par jour
SULTIRENE	1 comprimé et demi par jour
RIFAMPYCINE	2 gélules par jour
NIVAQUINE	3 comprimés par jour

21 août 1974 Nouvelle poussée réactionnelle -Reprise du traitement par la THALIDOMIDE/2 comprimés par jour pendant 3 jours, puis dose dégressive et arrêt le ler septembre

13 septembre 1974 Poussée réactionnelle avec efflorescence de lésions de type erythema nodosum leprosum au niveau du poignet gauche. Cette poussée réactionnelle s'accompagne de douleurs névritiques. La dose de LAMPRENE est alors augmentée à 3 gélules par jour jusqu'au 9 octobre

Depuis cette date. le malade qui est toujours hospitalisé au Pavillon de Malte, n'a plus fait de poussée réactionnelle. La coloration rouge des téguments est peu gênante.

Il continue le traitement suivant :

LAMPRENE 2 gélules par jour

RIFAMPYCINE 2 gelules par jour

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

NIVAQUINE 3 comprimés par jour

OBSERVATION N° 9

Monsieur D... J né le 2 juin 1943 au Portugal
en France depuis le 13 mars 1971

Le diagnostic de lèpre lépromateuse est porté en mars 1972 devant l'apparition récente d'une éruption des membres inférieurs et supérieurs érythémateuse infiltrée, non prurigineuse avec de nombreuses papules et quelques éléments en cocarde. Il existe par ailleurs une hypertrophie des cubitaux et des sciatiques poplités externes et une anesthésie en chaussette et gengant et un déficit des cubitaux. Le diagnostic est confirmé par la présence de globi à la biopsie et la présence de bacilles de Hansen dans le mucus nasal. Il est mis au traitement par

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

Le 4 aout 1972 le malade est hospitalisé au Pavillon de Malte : on associe alors au SULTIRENE de la DISULONE 25 mg par jour 6 jours sur 7
et NIVAQUINE 3 comprimés par jour

Le 18 septembre 1972 : début d'amélioration des éléments cutanés

Le 28 septembre 1972: le malade fait une première poussée réactionnelle, associant hyperthermie à 40°, anorexie, asthénie, oedème sus-palpébraux et éléments cutanés à type d'erythema nodosum leprosum sur le thorax, les bras, les avant bras et les cuisses. Il n'y a pas de poussée névritique, ni adénopathie, ni lésions oculaires ni orchite

Le 30 septembre 1972 le malade est mis à
la THALIDOMIDE à la dose de 3 comprimés par jour et
on continue
DISULONE 80 mg par jour
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour
NIVAQUINE 2 comprimés par jour

Le 3 octobre 1972 la température est redevenue normale, les oedèmes du visage ont disparu ; les éléments d'erythema nodosum leprosum ont tendance à s'affaiser.

Le 6 octobre 1973 On diminue la dose de
THALIDOMIDE a 2 comprimés par jour

Le 10 octobre 1973 nette amélioration . Il persiste uniquement des cicatrices d'erythéma nodosum leprosum. La THALIDOMIDE est arrêtée.

Début janvier 1973 . Bon état général. Il n'y a pas eu de poussée réactionnelle. Le traitement est poursuivi par
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour
et DISULONE 125 mg par jour 6 jours sur 7

Le 19 mars 1973 2ème poussée réactionnelle avec hyperthermie à 39°, asthénie. Il existe des lésions cutanées de type erythema nodosum leprosum, mais il n'y a pas de douleurs

On prescrit de nouveau de la THALIDOMIDE à la dose de 4 comprimés par jour pendant 3 jours. Le 22 mars la température est redevenue normale. La THALIDOMIDE est diminuée à 3 comprimés par jour pendant 3 jours, et ensuite 1 comprimé par jour jusqu'au 4 avril lorsqu'on arrête la THALIDOMIDE

Le 18 juillet 1973 le malade quitte le Pavillon de Malte et son état clinique est satisfaisant

Le traitement ambulatoire est le suivant :
DISULONE 125 mg par jour 6 jours sur 7
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour
NIVAQUINE 2 comprimés par jour

Le 25 août 1973 Il est revu à la consultation . Bon état général . Il continue le même traitement

Le 25 octobre 1973 3e poussée réactionnelle avec fièvre à 39°8. Nouvelle hospitalisation au Pavillon de Malte .

Traitement par THALIDOMIDE
3 comprimés par jour pendant 3 jours

Le 29 octobre la température est redevenue normale . On continue la THALIDOMIDE à la dose de 2 comprimés par jour jusqu'au 2 novembre, lorsque la médication est arrêtée.

Le malade quitte le Pavillon de Malte, le 3 novembre 1973 avec un traitement associant DISULONE 125 mg par jour
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour
NIVAQUINE 2 comprimés par jour

Le 22 décembre 1973 nouvelle poussée réactionnelle associant hyperthermie à 39°5, douleurs névritiques et éléments cutanés d'erythma nodosum leprosum. Le malade reçoit de nouveau de la THALIDOMIDE 3 comprimés par jour pendant 4 jours puis 2 comprimés par jour

Les douleurs disparaissent, mais la température qui était redevenue normale oscille entre 38°et 39°5. A partir du 1er janvier on associe à la THALIDOMIDE (2 comprimés par jour) du LAMPRENE 1 gélule par jour

Le 15 janvier 1974 la THALIDOMIDE est arrêtée

Le 20 février 1974 : LE LAMPRENE est augmenté à la dose de 2 gélules par jour.

La température redevient normale en quelques jours

Le 23 mars 1974 Le malade quitte le pavillon de Malte avec le traitement suivant

LAMPRENE 1 gélule par jour
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour
DISULONE 100 mg par jour

Le 25 novembre 1974 Nouvelle poussée réactionnelle avec nodules érythémateux disséminés sur le tronc , le visage, les membres supérieurs et inférieurs et fièvre à 40°.

Mr D... est de nouveau hospitalisé au Pavillon de Malte et mis au traitement par

THALIDOMIDE 4 comprimés par jour
RIFAMYCINE 2 gelules par jour

La température redevient normale le 27 novembre

Le 30 novembre 1974 La THALIDOMIDE est diminuée à 3 comprimés par jour pendant 3 jours puis 2 et ensuite 1 comprimé par jour et le 9 décembre la THALIDOMIDE est arrêtée.

Le malade sort le 10 décembre 1974: il n'existe pratiquement plus de lésions cutanés , ni de manifestations générales. Il continue le même traitement

LAMPRENE 1 gélulee par jour
DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour.

OBSERVATION N° 10

Monsieur B ... Gné le 7 janvier 1948 à la Martinique

Malade atteint de lèpre lépromateuse. Il reçoit depuis l'age de 6 ans de la DISULONE à la dose de 30 mg par jour à titre préventif car son père était traité pour une forme tuberculoïde. Arrivé en France en 1967 il arrête tout traitement. En novembre 1970 le malade est hospitalisé à l'Hopital Saint Louis. Salle BICHAT pour bilan général devant un état d'asthénie intense, anorexie et amaigrissement de 10 kg en 6 mois. Sur le plan cutané il présentait de nombreux nodules dépigmentés, non douloureux aux 2 coudes, à la face externe du poignet et sur les oreilles. On notait également l'existence de placards infiltrés et sensibles des 2 genoux, de la jambe gauche et du pied droit et des troubles de la sensibilité superficielle au niveau des membres inférieurs. L'histologie confirme le diagnostic de lèpre lépromateuse. Après 30 séances d'oxygénothérapie hyperbare à GARCHES qui n'apportent aucune amélioration le malade est mis au traitement par

RIFAMYCINE 3 gélules par jour et

DISULONE 40 mg par jour à partir du mois de mars 1971.

Il quitte le service en décembre 1971 et après un séjour à la Martinique jusqu'en mai 1971 Monsieur B ... est hospitalisé le 26 juillet 1972 au Pavillon de Malte. Le malade est lors de son admission en pleine poussée évolutive avec de nombreux lépromes ulcérés du membre supérieur gauche. Dans le mucus nasal on note la présence de nombreux bacilles de Hansen. Il existe d'autre part des douleurs névritiques, des adénopathies multiples et une fièvre à 38°5. L'inefficacité totale du T.A.O. à la dose de 6 comprimés par jour administrés jusqu'au 11 août et de la THALIDOMIDE donnée pendant 10 jours à raison de 3 comprimés par jour, puis 2 comprimés par jour éliminent la possibilité, soit de surinfection, soit de poussée réactionnelle. Le malade est alors mis à la DISULONE 50 mg par jour 6 jours sur 7, STREPTOMYCINE 1g tous les 2 jours et NIVAQUINE 300 mg par jour.

L'état général s'améliore, les lésions cutanées s'atténuent progressivement.

En octobre 1972 nouvelle apparition de petits nodules nécrotiques avec hyperthermie, aggravtion de l'état général et douleurs névritiques.

LA THALIDOMIDE administrée à partir du 5 novembre 1972 à la dose de 3 comprimés par jour pendant 6 jours , puis diminuée progressivement de un demi comprimé par paliers de 4 jours parvient à controler les douleurs névritiques. Le médicament est arrêté le 28 novembre.

La DISULONE est alors portée à 100 mg par jour 6 jours sur 7.

Fin janvier 1973 réapparition de petits lépromes superficiels qui se nécrosent et s'ulcèrent . Devant l'inefficacité du K- THROMBYL, le malade reçoit à partir du 12 février 1973 1 puis 2 comprimés de LAMPRENE. Ce médicament déclenche initialement une poussée réactionnelle à la fois cutanée et névritique qui réagit favorablement à la THALIDOMIDE en 7 jours.

Le 26 août 1973 nouvelle poussée réactionnelle cutanée et névritique qui cède de nouveau sous THALIDOMIDE administrée à la dose de 4 comprimés par jour pendant 3 jours puis 3 comprimés par jour pendant 2 jour ensuite 2 comprimés par jour pendant 3 jours et enfin 1 comprimé par jour jusqu'au 7 mai.

15 juin 1973 Nouvelle poussée réactionnelle avec nodules multiples se nécrosant spontanément. Le malade reçoit de nouveau de la THALIDOMIDE à 3 comprimés par jour pendant 5 jours puis 2 comprimés par jour jusqu'au 15 juillet.

En juillet 1973 le mucus nasal est devenu négatif et cette négativation bactériologique est confirmée le 9 puis le 30 août

Le malade quitte le pavillon de Malte le ler septembre 1973 avec le traitement suivant

DISULONE 125 mg par jour 6 jours sur 7

LAMPRENE 2 gélules par jour

Son état est satisfaisant jusqu'en mars 1974. A cette date, devant l'atteinte douloureuse du cubital gauche on décide de pratiquer la neurolyse et la transposition gauche qui est effectuée le 28 mars 1974.

4 avril 1974 L'état clinique du malade est satisfaisant. Les douleurs ont disparu. Le traitement médical est poursuivi

DISULONE 100 mg par jour

LAMPRENE 2 gélules par jour

NIVAQUINE à la demande (en pratique 3 comprimés par jour).

Le 16 août 1974 apparition brutale d'un steppage du pied gauche s'accompagant de douleurs névritiques très intenses du sciatique poplité externe gauche. Devant ce tableau le malade est de nouveau hospitalisé au Pavillon de Malte et traité par THALIDOMIDE 4 comprimés par jour jusqu'au 25 avril 1974 date à laquelle est pratiquée la neurolyse du sciatique poplité externe gauche.

Le malade quitte le service le 2 mai 1974 avec un traitement par

LAMPRENE 2 gélules par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

En juin 1974 son état est satisfaisant. On note début de récupération motrice au niveau du pied gauche.

En juillet 1974 la récupération motrice se confirme, mais devant la persistance des douleurs au niveau du sciatique poplité externe droit on augmente le LAMPRENE à 3 gélules par jour, la DISULONE restant à la même dose.

Le malade est parti pour la Martinique le 13 juillet 1974.

OBSERVATION n° 11

Monsieur R... A né le 5 décembre 1971 à PONDICHERY est en France depuis octobre 1971. le début de l'histoire de sa maladie remonte à octobre 1972 date à laquelle lors d'une consultation médicale en ville auraient été constatées des "taches cutanées" Il consulte pour la première fois dans le service le 19 décembre 1972 et à cette date on note :

- de multiples macules érythémateuses lépromateuses siégeant sur la région axillaire deoite, la région scapulaire droite et gauche la charnière dorso lombaire et sur la face interne du bras droit.

- une hypertrophie du cubital gauche et un nerf tibial postérieur droit sensible

- des troubles de la sensibilité superficielle sur le territoire du cubital gauche et droit et une hypoesthésie au niveau des macules lépromateuses.

- dans le mucus nasal on retrouve 1 bacille de Hansen par champ environ, de très rares petits globi, l'index de granularité est de 50 %.

- le F.B.L. montre de 60 à 80 bacilles de Hansen par champ, avec d'assez nombreux globi. Il existe de nombreux bacilles en division et l'index de granularité est de 40 %/

La malade est hospitalisé au Pavillon de Malte et mis au traitement par sultirène à la dose de 1 comprimé par jour jusqu'au 30 décembre lorsque la dose de SULTIRENE est augmentée à 1 comprimé et demi par jour.

Le 26 mars 1973 le mucus nasal montrait 1 seul bacille de HANSEN bipolaire par champ et la F.B.L. retrouvait 20 bacilles de Hansen isolés, 1 à 4 petits amas avec un index de granul arité de 80 % .

14 mai 1973 on associe au SULTIRENE (qui est poursuivi à la même dose 1 comprimé et demi par jour) de la DISULONE . 25 mg par jour 6 jours sur 7.

Le 28 mai 1973 la dose de DISULONE est augmentée à 50 mg par jour 6 jours sur 7.

2 juillet 1973 75 mg de DISULONE par jour 6 jours sur 7

16 juillet 1973 DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

17 août 1973 il n'y a pas dans le mucus nasal de bacille de Hansen à la F.B.L. on retrouve 10 bacilles de Hansen par champ avec index de granularité à 100 %.

13 octobre 1973 la recherche de bacille de Hansen dans le mucus nasal est toujours négative, à la F.B.L. on retrouve de 5 à 10 bacilles de Hansen par champ, isolés et de rares petits globi : l'index de granularité est de 100 %. le malade reçoit toujours le même traitement DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

27 décembre 1973 toujours sous DISULONE et SULTIRENE le malade fait une première poussée réactionnelle avec hyperthermie à 40 ° et lésions cutanées de type érythema multiformum, en cocarde avec un centre vésiculeux localisé à la face postérieure du bras gauche et à la face antérieure des deux cuisses

Il est mis au traitement par

K- THROMBYL - une injection intra- musculaire 2 fois par jour

et THALIDOMIDE 3 comprimés par jour pendant 10 jours, ensuite 2 comprimés par jour à partir du 7 janvier et on associe au traitement du T.A.O. 6 comprimés par jour.

Le 12 janvier 1974 la température est redevenue normale.

le 14 janvier 1974 la THALIDOMIDE et le K- THROMBYL sont arrêtés.

Le T.A.O. est arrêté le 20 janvier

5 mars 1974 Au traitement par DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7 et SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour on associe de la NIVAQUINE 2 comprimés par jour.

23 avril 1974 deuxième poussée réactionnelle avec douleurs névritiques et fièvre à 38°5. le malade est mis à la THALIDOMIDE 3 comprimés par jour. La température redevient normale en 48 heures et les douleurs disparaissent rapidement. La THALIDOMIDE est diminuée de façon progressive et arrêtée le 29 avril.

2 mai 1974 Troisième poussée réactionnelle et semble- t-il évolutive avec apparition de nouveaux placards infiltrés et érythémateux sur le thorax et les membres supérieurs avec signes généraux très marqués et fièvre à 39°5

Il est mis au traitement par

LAMPRENE 2 gélules par jour

THALIDOMIDE 3 comprimés par jour

STREPTOMYCINE 1 g en injection intra-musculaire 1 jour sur 2

Le 3 mai 1974 la sulfonémie était à 57 mg / L le mucus nasal ne montrait pas de bacilles de Hansen et à la F. B. L. on retrouvait 3 à 6 bacilles de Hansen par champ, isolés ou en petits globi avec un index de granularité à 100 %.

Le 6 mai 1974 la dose de LAMPRENE est augmentée à 3 gélules par jour

Le 9 mai 1974 le malade est apyrétique. La THALIDOMIDE est baissée à 2 comprimés par jour pendant deux jours, ensuite à un demi comprimé par jour et arrêtée le 15 mai tandis que le 13 mai le LAMPRENE était lui aussi diminué à 2 gélules par jour.

A partir du 16 mai 1974 le malade reçoit comme traitement

LAMPRENE 2 gélules par jour

STREPTOMYCINE en intra-musculaire 1g 1 jour sur 2

NIVAQUINE 3 comprimés par jour

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

26 mai 1974 l'examen ophtalmologique effectué est normal

9 juillet 1974 la STREPTOMYCINE est arrêtée

13 novembre 1974 le LAMPRENE est arrêté et le malade quitte le Pavillon de Malte avec le traitement suivant

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

NIVAQUINE 3 comprimés par jour

31 décembre 1974. le malade est revu à la consultation. Il existe des reliquats hyperpigmentés violet foncés au niveau des anciennes nappes lépromateuses(épaules, région scapulaire, région lombaire, bras et avant bras gauche) sans infiltration. Il n'y a pas d'hyper mentation du reste des téguments (sauf légèrement au niveau du visage. Les cubitaux sont pratiquement normaux. Les sciatiques poplités externes sont encore légèrement hypertrophiés. Le malade continue le traitement par

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

NIVAQUINE 100 mg par jour.

OBSERVATION N° 12

Monsieur S... L né en 1948 au Maroc

Le diagnostic de lèpre lépromateuse est porté en Août 1968 et le malade est mis au traitement par

SULTIRENE 1 comprimé par jour
NIVAQUINE 3 comprimés par jour
DISULONE 25, puis 50 et 75 mg par jour

Le 23 novembre 1968 alors que son état était jusque là stationnaire il fait une première poussée réactionnelle avec poussée thermique à 38°, asthénie, des douleurs névritiques sur le trajet des deux cubitaux et des deux sciatiques poplités externes et des éléments d'erythema nodosum leprosum typiques sur les membres. Devant l'inefficacité du traitement par K- THROMBYL à la dose de 2 ampoules par jour en injection intra-musculaire pendant 3 jours.

Le 27 novembre 1968 Monsieur S... est mis à la THALIDOMIDE à la dose de 4 comprimés par jour et la DISULONE est baissée à 50 mg. Après 8 jours de traitement la fièvre disparait, les lésions cutanées s'effacent mais les douleurs névritiques persistent, les troubles de la sensibilité s'accroissent et on constate un début de griffe cubitale gauche. S'y associe une hyperleucocytose avec 75 % de polynucléaires neutrophiles.

Le 19 décembre 1968 au 23e jour du traitement par THALIDOMIDE les douleurs névritiques disparaissent

6 janvier 1969-On diminue la THALIDOMIDE à 3 comprimés par jour

- le bilan bactériologique montrait : dans le mucus nasal la recherche de bacille de Hansen était négative
- la F.B.L. : 2 bacilles de Hansen par champ granuleux

La THALIDOMIDE est baissée progressivement et arrêtée le 7 mars 1969,

Son état est satisfaisant jusqu'en mai 1969, à cette date sous DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7
SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour
NIVAQUINE 3 comprimés par jour

le malade refait une poussée thermique qui régresse rapidement sous T.A.O. 6 comprimés par jour
EXTENCILLINE puis K.- THROMBYL

Le 16 janvier 1970 nouvelle poussée réactionnelle avec hyper

thermie et nombreux éléments d'erythema nodosum leprosum. La DISULONE est baissée de 75 à 50 mg par jour la NIVAQUINE 4 comprimés par jour. Devant l'echec de l'EXTENCILLINE, le malade est de nouveau mis à la THALIDOMIDE 4 comprimés par jour et en 48 heures les signes commencent à régresser. L'arrêt de la THALIDOMIDE après une cure de 1 mois à doses décroissantes n'est pas suivi de rechute.

Avril 1970 Nouvelles poussées réactionnelles associant éléments d'erythema nodosum leprosum et douleurs névritiques cubitales. La THALIDOMIDE à la dose de 1 comprimé par jour permet de juguler la poussée. La THALIDOMIDE est arrêtée le 9 juin 1970

juillet 1970 5e poussée réactionnelle qui cède rapidement sous THALIDOMIDE donnée à la dose de un demi comprimé par jour pendant 15 jours.

Septembre 1970 6e poussée réactionnelle avec douleurs névritiques réagissant favorablement à la THALIDOMIDE 1/2 comprimé par jour puis 1/4 de comprimé pendant 10 jours.

En octobre et décembre 1970 et en mars 1971 le malade fait 3 autres poussées réactionnelles réagissant à chaque fois favorablement à la THALIDOMIDE

Le 22 Avril 1971 devant une menace de griffe cubitale on est amené à pratiquer une transposition du cubital droit. L'intervention est bien supportée.

en Juin, juillet, octobre et novembre 1971 et en février et mai et juillet 1972 Monsieur S... fait de nouvelles poussées réactionnelles stéréotypées qui a chaque fois régressent rapidement au traitement par la THALIDOMIDE Celle-ci a été donnée pour chaque poussée réactionnelle pendant 15 jours et arrêtée à chaque fois de façon progressive.

Le malade quitte le service le 6 août 1972 et part au Maroc avec un traitement par

DISULONE et RIFAMPYCINE

Il revient le 14 septembre 1972 en pleine poussée réactionnelle fébrile, cutanée et névritique avec atteinte du sciatique poplité externe droit et steppage du pied droit. Il est mis au traitement par THALIDOMIDE 4 comprimés par jour pendant 7 jours puis à 3 comprimés par jour.

Le 16 septembre 1972 la température est redevenue normale

29 septembre 1972 le malade est transféré dans le service de chirurgie pour libération du sciatique poplité externe droit. L'intervention est très bien supportée.

18 novembre 1970 Arrêt de la THALIDOMIDE

le 27 novembre 1972 nouvelle poussée réactionnelle localisée au niveau du poignet gauche et au dos de la main. Le traitement prescrit est

LAMPRENE 1 gélule par jour.

THALIDOMIDE 3 comprimés par jour pendant 2 jours, puis 2 comprimés par jour pendant 3 jours ensuite 1 comprimé par jour et arrêt de ce médicament le 4 décembre

14 décembre 1972 nouvelle poussée réactionnelle avec lésions cutanées sur les 2 pommettes, fièvre et douleurs névritiques qui disparaissent en 5 jours sous THALIDOMIDE, Le LAMPRENE est augmenté à 2 gélules par jour.

janvier 1973 on note le début de coloration rouge du visage

9 février 1973 amélioration des lésions cutanées. Il existe une coloration rouge nette du visage et des mains mais non des parties découvertes. Les conjonctives ne sont pas intéressées par la coloration.

juillet 1973 il n'y a pas de nouvelle poussée réactionnelle. Le traitement associe DISULONE RETARD 2cc et demi par semaine

LAMPRENE 1 gélule par jour

Le malade sort le 30 mars 1974 avec la même traitement sans en avoir fait de nouvelle poussée réactionnelle. La coloration rouge s'accompagne d'une sécheresse de la peau.

le 13 juillet 1974 le LAMPRENE a été arrêté depuis le mois de mai

Il n'existe pas de lésions cutanées. Les plexus cervicaux superficiels sont encore un peu hypertrophiés ; les cubitaux sont toujours gros et durs des deux cotés. A la main gauche il n'y a pas eu de gain fonctionnel net depuis la sortie de Malte, mais le malade s'en sert sans difficulté.

Le sciatique poplité externe droit est toujours hypertrophié mais non douloureux. On note une récupération à 100 %. du steppage du pied droit. La coloration rouge et la sécheresse de la peau ont disparu. Le malade continue le traitement par DISULONE RETARD 2cc et demi par semaine

OBSERVATION n° 13

Monsieur M... C né le 31 mai 1930 à la Guadeloupe est en France depuis fin décembre 1972. Le diagnostic de lèpre lépromateuse a été fait en 1967 à l'Institut Pasteur de Pointe à Pitre, mais le malade est traité de façon très irrégulière à partir de 1968 par DISULONE (dose non précisée) et pendant quelques semaines en novembre 1973 par du SULTIRENE.

Le malade consulte pour la première fois dans le service le 16 janvier 1973 date à laquelle il présente

- plusieurs nodules érythémateux localisés sur le front, au niveau de la pommette gauche, des deux avant-bras, et à la face antérieure de la cuisse droite
- une hyperkératose plantaire bilatérale avec quelques éléments infiltrés et érythémateux
- une hypertrophie nette et importante des deux plexus cervicaux superficiels, des deux cubitaux et surtout des deux sciatiques poplités externes.

Il existe également une induration et une hypertrophie d'un filet nerveux superficiel du bord radial du poignet gauche.

-Dans le mucus nasal on retrouve 1 seul globi granuleux par champ

-à la F.B.O. de 5 à 10 bacilles de Hansen par champ avec de rares petits globi ; l'index de granularité est de 90 %

- le séro-diagnostic est positif au 1/128e

Le malade est alors mis en traitement par

DISULONE 25 mg par jour 6 jours sur 7

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

Monsieur M... repart pour la Guadeloupe début février 1973

Le 1er octobre 1974, de retour de la Guadeloupe (où il a fait plusieurs poussées réactionnelles, traitées par des corticoïdes,) il est hospitalisé au Pavillon de Malte où il continue le traitement par SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

Le 11 octobre 1974 le malade fait une nouvelle poussée réactionnelle avec fièvre à 39° et douleurs névritiques et lésions cutanées type erythema nodosum leprosum. Il est mis au traitement par

THALIDOMIDE 3 comprimés par jour pendant 4 jours, puis 2 comprimés par jour pendant 6 jours.

Le 21 octobre 1974 la température est redevue normale. Les douleurs ont disparu. le malade continue la prise régulière de 1 comprimé par jour de THALIDOMIDE pendant 5 jours, ensuite 1/2 comprimé par jour et le médicament est arrêté le 29 octobre 1974. Il continue toujours le SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

Le 17 novembre 1974 nouvelle poussée réactionnelle avec fièvre à 39°2. Le traitement prescrit associe :

THALIDOMIDE 3 comprimés par jour

LAMPRENE 2 gélules par jour

Le 23 novembre 1974 1974 la température redevient normale et la THALIDOMIDE est baissée à 2 comprimés par jour pendant 4 jours, puis 1 comprimé par jour pendant 7 jours et arrêtée le 3 décembre seul le LAMPRENE est continué à la dose de 2 gélules par jour associé toujours au SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

Il quitte le Pavillon de Malte le 24 décembre 1974 pour retourner à la Guadeloupe où il continue le même traitement

LAMPRENE 2 gélules par jour

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

OBSERVATION N° 14

Madame B... Née le 6 décembre 1930 à la Martinique

Il s'agit d'un cas de lèpre lépromateuse dépistée en octobre 1944 et traitée à Fort de France par huile de Chaulmoogra, puis à partir de 1951 par DISULONE jusqu'en 1963. La malade fait en février 1963 une forte poussée réactionnelle, qui récidive à plusieurs reprises et oblige à prescrire une corticothérapie prolongée associée au SULTIRENE et à la DISULONE (50 mg par jour) jusqu'en 1966 date à laquelle la corticothérapie est t'arrêtée. De 1967 à 1972 la malade fait plusieurs poussées réactionnelles traitées par VITAMINE K , NIVAQUINE, CORTICOTHERAPIE et THALIDOMIDE.

Madame B... arrive en France en novembre 1 972 et est hospitalisée au pavillon de Malte le 20 décembre 1972 avec le tableau suivant

Cliniquement : effondrement de la cloison nasale. Il existe des éléments résiduels disséminés sur le tronc et les membres, en même temps on note quelques petits éléments d'aspect réactionnels sur les bras. On remarque une nette infiltration cutanée diffuse et un mal perforant plantaire dans le talon antérieur du pied gauche sans lésion osseuse.

- L'infiltration cutanée diffuse empêche la palpation des cubitaux Les sciatiques poplités externes sont hypertrophiés de façon symétrique
- à l'examen ophtalmologique on retrouve des séquelles d'irido-cyclite à gauche.
- le séro-diagnostic est positif à 1/128e
- dans le mucus nasal on retrouve 1 bacille de Hansen par trois champs environ avec quelques petits globi et environ 10 % d'éléments homogènes
- la F.B.O. montre 200 bacilles de Hansen par champ avec présence de globi en voie de fragmentation l'index de granularité est de 85 %.

Le traitement prescrit est alors le suivant :

DISULONE 50 mg par jour

STREPTOMYCINE 0,5 g en injection intra-musculaire tous les 2 jours

28 décembre 1972

- état fébrile
- apparition d'éléments d'erythema nodosum leprosum

sur les 2 avant - bras et sur la face postérieure des 2 mollets

30 décembre 1972 : devant la persistance de la fièvre à 39° et la multiplication d'éléments cutanés réactionnels la malade est mise au traitement par THALIDOMIDE à la dose de 4 comprimés par jour.

le 2 janvier 1973 la température est redevenue normale . L'état général est nettement amélioré on diminue la THALIDOMIDE de façon progressive et le médicament est arrêté le 15 janvier . On continue le traitement par :

DISULONE 50 mg par jour 6 jours sur 7

STREPTOMYCINE 0,5 g en intra-musculaire tous les 2 jours

20 mars 1973: la malade reçoit comme traitement

DISULONE 75 mg par jour 6 jours sur 7

STREPTOMYCINE 1 g tous les 2 jours en injection intra-musculaire

EXTENCILLINE 1.200.000 U 1 fois par semaine

28 mars 1973 : nouvelle poussée réactionnelle avec fièvre à 38°5, poussée névritique prédominant sur le pied droit, éléments cutanés d'erythema nodosum leprosum apparus d'abord sur les cuisses, ensuite sur les 4 membres et douleurs intra-oculaires .

La malade est alors mise au traitement suivant

LAMPRENE 2 gélules par jour puis 3

THALIDOMIDE 4 comprimés par jour

Après 3 jours de traitement la température est redevenue normale, les douleurs ont pratiquement disparu. La THALIDOMIDE est diminuée de façon progressive et arrêtée le 12 avril.

le 19 avril 1973 la STREPTOMYCINE est arrêtée et le traitement que la malade continue associe à partir de cette date :

DISULONE RETARD 2 cc et demi par semaine

LAMPRENE 3 gélules par jour

NIVAQUINE 4 comprimés par jour

le 23 avril 1973 le traitement est modifié :

LAMPRENE 4 gélules par jour

DISULONE RETARD 3 cc une fois par semaine

19 mai 1973 continue comme traitement

LAMPRENE 4 gélules par jour

DISULONE RETARD 5 cc en intra musculaire tous les

15 jours

3 juillet 1973 légère poussée fébrile. Au traitement par le LAMPRENE et DISULONE RETARD on associe

NIVAQUINE 4 comprimés par jour

EXTENCILLINE 1. 200. 000 1 fois par semaine

La malade sort le ler septembre 1973 avec le traitement suivant

LAMPRENE 3 gélules par jour

DISULONE RETARD 5 cc en injection intra- musculaire tous les 15 jours

Depuis sa sortie la malade a été régulièrement suivie à la consultation. Le LAMPRENE a été arrêté en décembre 1973. Il n'y a pas eu de nouvelle poussée réactionnelle

Le 30 octobre 1974 elle continuait toujours la

DISULONE RETARD 5 cc en intra-musculaire tous les 15 jours

OBSERVATION n° 15

Monsieur G... A né le 29 avril 1929 en Espagne est en France depuis 1961

Le début de la maladie remonte à mars 1964 lorsqu'apparait une paralysie et une anesthésie cubitale gauche. En 1965 apparition d'un mal perforant plantaire sous la tête du 1er métatarsien gauche, puis d'un deuxième sous le 5e métatarsien droit. En 1967 apparition de placards érythémato-pigmentés sur le thorax et les bras. Au niveau du visage il existe un oedème léonin avec erythème et nodules hypodermiques

Le 29 janvier 1968 il consulte pour la première fois dans le service et on note en plus des lésions déjà décrites :

- une amyotrophie au premier espace interdigital droit
- une griffe cubitale à gauche avec des gros cubitaux surtout à gauche
- les sciatiques poplités externes et le plexus cervical superficiel gauche sont hypertrophiés

il existe une épididymite gauche

- le séro- diagnostic était positif au 1/512e
- la biopsie faite au poignet gauche confirme le diagnostic de lèpre lépromateuse avec lésions nerveuses prédominant à gauche.

Le malade est mis au traitement par :

- SULTIRENE 1/2 comprimé, puis 1 comprimé et à partir du 12 février 1 comprimé et demi par jour, associé à de la NIVAQUINE 2 comprimés par jour

6 mai 1968 on ajoute au SULTIRENE, 25 mg de DISULONE 6 jours sur 7

3 juillet 1968 : amélioration des lésions cutanées, les maux perforants plantaires sont cicatrisés

le séro- diagnostic est positif au 1/256e

18 septembre 1968 l'état clinique est satisfaisant

le traitement associe :

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

la DISULONE est montée progressivement depuis le mois de mai à 125 mg par jour 6 jours sur 7

23 décembre 1968 les recherches de bacilles de Hansen dans le mucus nasal et sur les frottis biopsies sont négatives

On continue toujours le même traitement

28 janvier 1969 le malade fait une première poussée réactionnelle avec asthénie intense, hyperthermie à 39°, douleurs névritiques au niveau des cubitaux et poussée d'erythema nodosum leprosum au niveau des bras droit et gauche, avant- bras , sur les cuisses, le thorax et l'abdomen. Au niveau du visage on note la présence de quelques nodules érythémateux, en médaillon, sus- orbitaux et frontaux.

Le séro- diagnostic est positif à 1/1024e

Le traitement prescrit associe :

NIVAQUINE 3 comprimés par jour

K- THROMBYL 1 ampoule en injection intra-musculaire tous les jours

14 février 1969 les éléments cutanés s'atténuent

la fièvre a diminué

Fin février 1969 - le K- THROMBYL est arrêté

le malade continue le traitement par

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

NIVAQUINE 100 mg par jour 6 jours sur 7

Son état est satisfaisant jusqu'au

27 mars 1970 lorsque le malade fait une 2e poussée réactionnelle avec fièvre à 39° et éléments cutanés d'erythema nodosum leprosum

Il est mis au traitement par

NIVAQUINE 4 comprimés par jour

K- THROMBYL 1 injection intra-musculaire tous les jours

la DISULONE est continuée à la même dose de 100 mg par jour 6 jours sur 7

Le 6 avril 1970 au traitement précédent on ajoute de la

THALIDOMIDE 4 comprimés par jour pendant 4 jours

Les lésions cutanées s'attenuent , la température redevient normale

la THALIDOMIDE est diminuée progressivement et arrêtée le 17 avril

Le K- THROBMYL est arrêté le 18 mai 1970 et le malade continue le traitement suivant

SULTIRENE 2 comprimés par jour

NIVAQUINE 4 comprimés par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7 3 semaines par mois

29 octobre 1970 nouvelle poussée réactionnelle avec fièvre à 39°

On associe au SULTIRENE, à la NIVAQUINE et à la DISULONE du T.A.O. 6 comprimés par jour

5 novembre la température est redevenue normale

1er février 1971 nouvelle poussée réactionnelle avec fièvre à 38- 38°5

le SULTIRENE est diminué à 1 comprimé et demi par jour, la NIVAQUINE à 3 comprimés par jour et la DISULONE est continuée à la même dose . De plus on ajoute deux autres médicaments

K- THROMBYL 1 ampoule en injection intra-musculaire tous les jours

THALIDOMIDE 4 comprimés par jour pendant 7 jours posologie dégressive

Ces deux médicaments sont arrêtés le 23 février

28 mars 1971 poussée réactionnelle avec douleurs névritiques qui cède en 10 jours sous THALIDOMIDE

12 juin 1971 on retrouve dans le mucus nasal quelques rares granulations de bacilles acido- alcoolo- résistants , à la F.B.O. on retrouve quelques bacilles de Hansen isolés et environ 1 globi granuleux par 10 champs ; l'index de granularité est à 100 %.

11 aout 1971 nouvelle poussée réactionnelle avec douleurs névritiques , infiltration des poignets, des avant- bras et des jambes avec fièvre à 38°5 et asthénie importante. le malade est mis de nouveau au traitement par la THALIDOMIDE 4 comprimés par jour et la poussée cède en 5 jours.

23 octobre 1971 poussée réactionnelle avec douleurs névritiques qui est jugulée par la THALIDOMIDE à la dose de 3 comprimés par jour pendant 4 jours , puis diminution progressive de 1/2 comprimé tous les 4 jours et arrêt du médicament le 2 novembre 1971.

le 2 mars 1972 alors que le malade est toujours sous

SULTIRENE 1 comprimé et demi par jour

NIVAQUINE 1 comprimé par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

il fait une nouvelle poussée réactionnelle qui cède rapidement sous THALIDOMIDE

21 avril 1972 poussée réactionnelle avec douleurs névritiques et lésions cutanées type erythema nodosum leprosum . On n'obitent aucun résultat avec des injections intra- musculaires de K- THROMBYL 1 ampoule par jour pendant 23 jours. Le 13 mai 1972 on prescrit de nouveau de la THALIDOMIDE, 2 comprimés et demi par jour, puis 2 comprimés par jour. La poussée régresse rapidement et la THALIDOMIDE est arrêtée le 2 juin .

1er juillet 1972 le malade fait de nouvrau une poussée réactionnelle avec hyperthermie à 39- 39°5 qui cède en 10 jours sous THALIDOMIDE à la dose de 2 comprimés par jour pendant 5 jours , puis 1 comprimé par jour pendant 3 jours.

1er octobre 1972 la DISULONE est donnée maintenant toujours à la dose de 100 mg par jour 6 jours sur 7, mais sans interruption d'une semaine chaque mois.

le SULTIRENE est continué à la dose de 1 comprimé et demi chaque jour , la NIVAQUINE à la dose de 3 comprimés par jour.

En décembre 1972 et janvier 1973 Monsieur G.... fait deux autres poussées réactionnelles avec fièvre à 40° qui cèdent rapidement sous THALIDOMIDE

15 février 1973

nouvelle poussée réactionnelle avec douleurs névritiques et lésions cutanées de type erythema nodosum leprosum. Le SULTIRENE est arrêté et le malade est mis au

LAMPRENE 1 gélule par jour 6 jours sur 7

THALIDOMIDE 4 comprimés par jour pendant 3 jours , puis 2 comprimés par pour pendant 3 jours

Il continue toujours d'autre part

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

NIVAQUINE 2 comprimés par jour

le 11 février les douleurs ont disparu complètement et les lésions cutanées s'atténuent La THALIDOMIDE est baissée à 1 comprimé par jour pendant 6 jours, puis arrêtée

Le 19 février le LAMPRENE est augmenté à 2 gélules par jour. L'état du malade est satisfaisant

le 29 mars 1973 poussée fébrile à 39°

on associe au traitement précédent de la STREPTOMYCINE 0,5 puis 1 g en injection intra-musculaire tous les 2 jours

et de l'EXTENCILLINE 1.200.000 U 1 fois par semaine

La température redevient normale en quelques jours

28 avril 1973 Arrêt de l'EXTENCILLINE . Le malade continue

LAMPRENE 2 gélules par jour 6 jours sur 7

NIVAQUINE 2 comprimés par jour

DISULONE 100 mg par jour 6 jours sur 7

STREPTOMYCINE 1 g en intra-musculaire tous les 2 jours

12 juillet 1973 Arrêt de la STREPTOMYCINE. L'état clinique est satisfaisant

22 octobre 1973 le LAMPRENE est diminué à 1 gélule par jour 6 jours sur 7

1 avril 1973 le LAMPRENE est donné à la dose de 1 gélule par jour tous les jours.

Janvier 1975 Le malade reçoit toujours le même traitement. Il n'a fait aucune autre poussée réactionnelle. Les lésions cutanées ont complétement disparu et la coloration rouge des téguments est très bien supportée.

V- RESUME ET DISCUSSION DES RESULTATS

En se limitant aux lèpres lépromateuses, ont été résumées ci- dessus quatorze observations de poussées réactionnelles qui ont été traitées par THALIDOMIDE et LAMPRENE au Pavillon de Malte ou à la consultation qui lui est adjointe à l' Hopital Saint Louis.

Certaines poussées réactionnelles avaient été traitées antérieurement, en dehors du service, par des corticostéroides ou par nous par d'autres médicaments anti-réactionnels, K- THROMBYL, T.A.O., petites transfusions, la NIVAQUINE leur avait été systématiquement prescrite, mais avec des résultats inconstants et souvent passagers et insuffisants. Chez l'un des malades (cas n° 5) les poussées réactionnnelles ne se sont pas reproduites tant qu'il fut traité par le 1906- CIBA. Dans une observation (cas n° 15) le K- THROMBYL utilisé seul en injections à fortes doses a été efficace lors d'une première poussée réactionnelle mais insuffisant lors d'une seconde pousée. Deux poussées réactionnelles avec hyperthermie (cas n° 12 et 15) ont été arrêtées par la T.A.O., qui a sans doute supprimé le facteur infectieux qui les avaient déclenchées.

Dans tous ces ultérieurement, et dans les autres d'emblée, les poussées réactionnelles ont été traitées par la THALIDOMIDE ou le LAMPRENE

La THALIDOMIDE (alpha- phtalimidoglutarimide) a été utilisée chez 13 malades et dans 60 poussées réactionnelles, chiffres qui montrent leur fréquente répétition à plus ou moins longue échéance. Elle a été administrée soit seule (dans les cas 3- 4-7-8-9-10- 11- 12-13-14 et 15) soit en association avec le LAMPRENE secondairement (cas n° 1 et 5) ou d'emblée (cas n° 8- 11- 12- 13- 14- et 15) ; parfois elle a été utilisée lorsque dans des poussées réactionnelles d'autres médications s'avéraient peu efficace (cas n° 8- 11 et 15).

Lorsqu'elle a été prescrite seule (41 poussées réactionnelles chez 13 malades), la dose initiale pour arrêter la poussée ainsi que la durée de traitement ont été variables, car l'expérience a conduit à utiliser des doses d'emblée plus élevées, à ne les diminuer que

progressivement et à en prolonger l'administration.

Ont été utilisés le plus souvent initialement :
2 comprimés par jour pendant 5 à 6 jours : cas n° 5 et 8;
3 comprimés par jour pendant 2, 3 ou même 4 jours : cas n° 3-4-8-9-13 et 15
4 comprimés par jour pendant 3, 5, 6 et même 8 jours : cas n°7-9-12-14-15

Quelquefois des doses beaucoup moins importantes int pu arrêter certaines reprises réactionnelles. Ainsi dans le cas n° 12 en Juillet 1970 un demi comprimé par jour pendant 15 jours et en septembre 1970 un demi comprimé, puis un quart de comprimé par jour pendant 10 jours ont supprimé une ébauche de reprise et évité sa réapparition ; c'est essentiellement dans les cas où, en raison de sa rapide efficacité, la posologie de la THALIDOMIDE a été trop faible où la durée de prescription trop courte ou trop rapidement régressive, qu'est apparue précocement une menace de poussée réactionnelle.

L'action de la THALIDOMIDE est en règle rapide : la température redevient normale en 48 à 72 heures, les douleurs s'atténuent et ne tardent pas à disparaitre et les éléments réactionnels cutanés finissent par s'estomper. Cette action rapide, mais progressive et les possibilités de reprise ont conduit à prolonger au-delà de la période initiale de 2 à 8 jours l'administration de THALIDOMIDE et à n'en diminuer la posologie que de façon progressive , de 1(ou même seulement un demi) comprimé par paliers de 3 à 5 jours , la durée totale d'administration de THALIDOMIDE a été ainsi le plus souvent de 10 à 15 jours à chaque poussée.

Dans 3 poussées réactionnelles, une administration prolongée de médicament a été nécessaire : 1 mois dans le cas n° 7 et 3 mois et demi dans le cas n° 12 (où la température n'est revenu à la normale qu'après 8 jours et les douleurs névritiques n'ont cédé qu'après 23 jours de traitement à la dose de 4 comprimés par jour). Pour ce même malade (cas n° 12) une autre poussée réactionnelle a même nécessité la prise de THALIDOMIDE pendant 2 mois, il est vrai avant l'utilisation du LAMPRENE.

Dans 3 poussées réactionnelles avec participation névritique (cas n° 11 et 15) , la THALIDOMIDE a été associée avec succès au K- THROMBYL en injections intra-musculaires de 2 ampoules par jour.

Il parait intéressant de souligner que chez un malade (cas n° 10) la prescription de la THALIDOMIDE a permis de différencier une poussée réactionnelle d'une poussée évolutive : l'inefficacité totale de 3 comprimés de THALIDOMIDE avec 6 comprimés de T.A.O., par jour a permis d' éliminer la possibilité d'une surinfection ou d'une poussée réactionnelle ; avec l'augmentation de la dose de DISULONE de 25 à 50 mg par jour 6 jours sur 7, l'état général s'est alors rapidement amélioré la température est revenue à la normale et les lésions cutanées se sont atténuées progressivement.

Lors des poussées réactionnelles ttraitées par la THALIDOMIDE, la thérapeutique anti- hansénienne a été poursuivie , généralement sans diminution de la posologie. Parmi les 15 observations 3 poussées réactionnelles ont obligé à ne pas respecter cette règle : dans le cas n° 12, pour les deux premières poussées la dose de SULTIRENE et de DISULONE a été transitoirement abaissée pendant la poussée, dans le cas n° 15, à la 12e poussée réactionelle dans un traitement mixte associant DISULONE et SULTIRENE, celui-ci a été arrêté, mais la posologie de la DISULONE maintenue.

Malgré la THALIDOMIDE , 2 interventions chirurgicales ont été pratiquées sur le sciatique poplité externe (cas n° 10 et 12) alors que d'autres atteintes réactionnelles névritiques , contrairement à l'opinion de SAGHER et SHESKIN, ont paru nettement céder à ce médicement.

La THALIDOMIDE est naturellement à éviter chez la femme en période d'activité génitale en raison des risques de malformation foetale. Elle a été utilisée uniquement chez des malades hospitalisés, hommes et femmes ménopausées. La médication a toujours été bien supportée et n'ont jamais été observées ni apparition de résistance ni effet d'accoutumance. Son efficacité a été constante chaque fois que le médicament a été administré et repris et cela quelque soit le nombre de poussées réactionnelles. Mais il ne s'agit trop souvent que

d'un effet temporaire qui cesse à l'arrêt du médicament et n'évite pas dans les lèpres réactionnelles les poussées ultérieures. C'est ainsi que deux malades (cas n° 12 et 15) ont fait respectivement 16 et 10 poussées réactionnelles, toutes jugulées par la THALIDOMIDE et qui n'ont disparu ultérieurement qu'avec la prise régulière et quotidienne de faibles doses de LAMPRENE.

*

* *

Le LAMPRENE (ou Clofazimine) a en fait été administrée aux 15 malades.

Pour deux d'entre eux (cas n° 2 et 7) ce fut le seul médicament utilisé pour arrêter les poussées et éviter leur reprise.

Pour deux malades (cas n° 1 et 5) le LAMPRENE, prescrit à la dose de 2 gélules par jour a tout d'abord paru insuffisant ou du moins d'activité trop lente et la THALIDOMIDE leur a été associée à la dose de 4 comprimés par jour (cas n° 1) ou de 3 comprimés par jour (cas n ° 5) . Dans ces deux cas l'amélioration de l'état général a été rapide, les douleurs névritiques se sont atténuées puis ont disparu et les hypertrophies nerveuses sont devenues moins importantes. La THALIDOMIDE a été dans les deux cas diminuée de façon progressive puis arrêtée et le LAMPRENE a été continué seul à la dose de 2 gélules par jour et aucune poussée réactionnelle n'est réapparue.

D'emblée dans 6 poussées réactionnelles (cas n° 8- 11- 12- 13- 14 et 15)a été utilisée l'association THALIDOMIDE et LAMPRENE : la THALIDOMIDE à la dose quotidienne de 3 comprimés (de 4 pour le cas n° 15) ; le LAMPRENE à la dose quotidi enne de 2 gélules, voire même d'une seule gélule (cas n° 12et 15).

Cependant dans les cas n° 11 et 14 le LAMPRENE a du être monté après quelques jours à 3 gélules par jour mais continué seul à la dose de 2 gélules par jour après l'arrêt de la THALIDOMIDE (arrêt progressif après 13 à 18 jours de traitement).

Chez 2 malades (cas n° 3 et 4) le LAMPRENE a été prescrit lorsqu'ils ont été mis en traitement ambulatoire à leur sortie du pavillon de Malte après arrêt d'une poussée réactionnelle par la THALIDOMIDE.

Il est à signaler que chez un malade (cas n° 9) chez lequel la THALIDOMIDE avait été efficace sur les douleurs de la poussée réactionnelle mais non sur la fièvre le recours au LAMPRENE à la dose de 2 gélules par jour a alors ramené la température à la normale.

La mise autraitement par le LAMPRENE (2 ou même 1 gélule par jour) a permis d'éviter la survenue de nouvelles poussées réactionnelles chez 10 de nos 15 malades (cas n° 1- 2- 3 - 4- 5 - 7-11- 13- 14 et 15) avec un recul qui atteint actuellement de 9 à 12 mois pour 3 malades (cas n°1- 5- et 11)) , de 20 à 24 mois pour 4 malades (cas n° 4- 7- 14 et 15).

Au début de la mise au LAMPRENE, 4 malades (cas n° 8- 9- 10 et 12) ont fait de nouvelles poussées réactionnelles généralement dans le ou les quelques mois suivants (1 seule pour les cas n° 9 et 12, deux pour le cas n° 8, trois pour le cas n° 10). Dans une poussée réactionnelle (cas n° 8) l'augmentation transitoire de la dose de LAMPRENE de 2 à 3 gélules par jour a été suffisante pour faire cesser la poussée réactionelle. Les autres ont regressé rapidement sous THALIDOMIDE. Mais depuis 2 mois pour le cas n° 9, 5 mois pour le cas n° 8, 9 mois pour le cas n° 10, 24 mois pour le cas n° 12, aucune poussée réactionnelle ne s'est plus produite.

La mise en route du traitement par le LAMPRENE a déclenché ou coincidé avec une poussée réactionnelle (cas n° 10) chez un porteur de multiples lépromes qui se nécrosaient et s'ulcéraient. Cette poussée avec hyperthermie et douleurs névritiques, rapidement arrêtée par la THALIDOMIDE ne s'est plus reproduite, avec un recul atteignant actuellement 9 mois.

Le LAMPRENE a été très généralement utilisé comme anti-réactionnel à la dose réduite de 2 voire même 1 seule gélule par jour, ce n'est que chez une malade fortement pigmentée et très réactionnelle (cas n° 14) que des doses plus élevées ont pu être utilisées . Cette dose réduite de 2 gélules par jour a été le plus souvent suffisante pour arrêter la poussée réactionnelle ou en empêcher la réapparition , sans provoquer une trop forte coloration cutanée ; sans doute son activité anti-hansénienne est -elle diminuée à cette posologie réduite et un médicament antihansénien efficace doit lui être associé.

Pour 7 malades (cas n° 5- 7- 9- 11- 12- 14 et 15) le traitement par le LAMPRENE a permis de poursuivre pendant la poussée réactionnelle , la prise régulière du médicament anti-hansénien, en occurence la DISULONE

sans changement de posologie, c'est - à - dire 100 mg par jour 6 jours sur 7 . Dans 3 cas (observations n° 1 - 3 et 4) , il a même été possible de mettre en route le traitement par DISULONE en l'augmentant progressivement de25 mg par paliers de 2 à 4 semaines et d'atteindre la dose de 100 mg par jour sans nouvelle poussée réactionnelle.

La classique coloration rouge des téguments qu'on observe avec le LAMPRENE n'est pas très importante avec des doses de 1 ou 2 gélules par jour, Ainsi pour 7 malades (cas n° 1- 2-3- 8- 9- 11 et 12) on remarquait une pigmentation rouge discrète du visage et de la paume des mains, apparue après 2 à 3 semaines de traitement.

Cette coloration a été très bien supportée par la grande totalité des malades. Cependant deux ont voulu arrêter le LAMPRENE et chez l'un d'eux (cas n° 11) on notait un mois après l'arrêt du médicament que la pigmentation ne subsistait plus qu'au niveau des anciennes nappes lépromateuses et légèrement au visage. Un autre malade (cas n° 5) a refusé de continuer la prise du LAMPRENE après 6 mois de traitement en raison non pas tellement de la coloration du visage, mais d'un état de sécheresse ichtyosiforme des jambes.

Un état de sécheresse de la peau ayant entrainé une hyperkératose quadrillée des jambes et des épaules, apparue après 8 à 15 mois de traitement par le LAMPRENE à la dose de 2 gélules par jour était retrouvée dans deux autres observations (cas n° 7 et 12)

Dans un seul cas (observation n° 7) à la coloration rouge des téguments était associée une très légère coloration des conjonctives.

Quatre autres malades (cas n° 4- 12- 14et 15) ont présenté après plusieurs mois de traitement une coloration rouge des téguments ; 20 et 24 mois plus tard cette coloration , toujours aussi marquée, est bien supportée et certains même refusent de baisser la dose quotidienne à 1 seule gélule.

Le LAMPRENE n'a pas montré son action anti-inflammatoire dans un cas très particulier (cas n° 6) : lépre tuberculoïde où les douleurs névritiques étaient en rapport avec un abcès çolicatif du cubital qui a continué à se reformer malgré de multiples ponctions. Après 4 mois de traitement par le LAMPRENE la malade a été opérée : il a été pratiqué une neurotomie longitudinale du cubital droit avec incision de l'abcès et transposition du nerf en avant. Les suites opératoires ont été simples et la récupération motrice et sensitive rapide.

VI- CONCLUSIONS

La THALIDOMIDE et le LAMPRENE constituent actuellement la thérapeutique de choix dans le traitement des poussées réactionnelles dans la lèpre lépromateuse, ce que confirment les cas observés au pavillon de Malte.

La multiplicité et la variété des médicaments qui ont été proposés et essayés antérieurement montre combien il était difficile de les voir juguler une poussée réactionnelle.

La corticothérapie donne sans doute une régression souvent spectaculaire des manifestations réactionnelles, mais elle est unaninement rejetée en raison des difficultés de sevrage et des reprises réactionnelles qui se manifestent alors en règle dès l'arrêt ou la diminution des doses et plus encore en raison du déficit des défenses immunologiques qu'elle entraîne.

Si le K- THROMBYL en injections quotidiennes et à hautes doses a pu donner au pavillon de Malte quelques indiscutables succès, spécialement contre des manifestations réactionnelles névritiques, si la NIVAQUINE peut juguler nombre de poussées réactionnelles, l'efficacité en est inconstante et les échecs fréquents.

La THALIDOMIDE, d'action rapide, d'efficacité répétée à chaque poussée réactionnelle, de tolérance parfaite, reste cependant d'un emploi limité les risques tératologiques pour le foetus font qu'elle ne peut être utilisée qu'en milieu hospitalier sous la responsabilité du chef de service et uniquement chez l'homme ou chez une femme n'ayant plus aucune possibilité d'activité génitale.

le LAMPRENE a doses réduites (une ou deux gélules par jour) possède une activité anti- réactionnelle efficace dans la plupart des cas et à ces doses son action pigmentogène réduite ne constitue guère un obstacle à son administration ; sans doute son efficacité contre la lèpre reste alors aléatoire, mais elle est facilement associée à quelque autre médicament antihansénien.

Les soixante - huit poussées réactionnelles observées chez 15 lépromateux ont cédé à la THALIDOMIDE administrée à doses progressivement

décroissantes et prolongées et aux doses réduites de LAMPRENE, totalement pour 66 d'entre elles, avec comme complément il est vrai dans 2 cas d'une intervention chirurgicale (transposition du tronc nerveux atteint avec ouverture de la gaine du nerf).

L'activité de ces 2 anti- réactionnels est très généralement attribuée à leur action anti- inflammatoire, mais dans un abcès colliquatif le LAMPRENE n'eut aucune efficacité contre les douleurs et la reproduction de la collection liquidienne après ponction.

BIBLIOGRAPHIE

ACTA LEPROLOGICA - Numéro spécial consacré aux travaux scientifiques du Pavillon de Malte de l' Hopital Saint Louis à Paris
Nos 51- 52 Avril - Septembre 1973

AITKEN G. La Thalidomide dans les états de réaction Lépreuse
Thèse Paris 1968

ATKINONN A. J. Jr, SHEAGREN J. N., BARBA RUBIO J. KNIGHT V.
Evaluation of B 663 in Human Leprosy
Int. J.Lepr. vol 35 n° 2, 119- 127 (1967)

BARRY V. C. et CONALTY. M.
Absorption - distribution and retention of the rimino - compounds in the experimental animal
Irish J. Med. Sc. 6e série n° 416 345--352 aout 1960

BARRY V.C., CONALTY .
The Antimycobacterial Activity of B 663
Lep. Rev. 36, 1, 3-7 (1965)

BASSET A.
Formes cliniques des réactions lépreuses
Acta Lep. , 40- 41, 35- 37, 1970

BASSET A.
Traitement de la lèpre
Rev. du Prat. XX n° 33 , 5369- 5392 21 décembre 1970

BERGOT J. NICOLI J, ZIEGLER P.,
Etude électrophorétique et immuno-électrophorétique des protéines sériques dans la lèpre
Bull. Soc. Path. Exot. T 55, 776 - 781 n°5 (1962)

BROWNE S.G., HOGENSEIL L.M.
B 663 in the treatment of leprosy . Supplenentary report of the pilot trial
Lep. Rev. (33) , 182- 189,(1962)

BROWNE S.G.,
Treatment of leprosy with B 663 Appraisal of the Pilot Trial after three years
Lep. Rev. (36), 1, 13- 15 (1965)

BROWNE S.G.
B 663 (Geigy) Further observations on the Suspected Anti- Inflammatory Action
Lep. Rev. 37, 3, 141- 145 (1966)

BROWNE S.G.
Le B. 663 LAMPRENE (Geigy) ou CLOFAZIMINE
Acta Leprol. N.S., 46- 47, 89-92 (1972)

BUENO- NUMEZ A.M.,
Contribution à l'étude de la réaction lépreuse
Thèse Marseille 1973

CHANG Y.T.
Effects of B663 in murine leprosy
in Antimicrobial agents and Chemotherapy
Ed Sylvester J.C. Ann. Arbor. Amer. Soc. for Microbiology, 294- 307, (1962)

CONALTY M.
Laboratory studies of the rimino-phenazines
Tubercle Lond. 50, 22- 28, (1969)

CORDONNIER, BECQUET, de BEER et Mme LUNDY -MAHIEU
Traitement de la lèpre par le LAMPRENE
J.Sci. Med. Lille, t 91, n° 3, 123- 125, (1973)

DEGOS R.
La lèpre . Poussées aigues. Etats de réaction
Dermatologie C.M.C. Tome I, 553- 554 et 554-555

DEGOS R.
La Glucantime au cours des poussées réactionnelles de la lèpre
Bul Soc. Franc. Derm. Syph, 68, 459, (1961)

DEGOS R., LORTAT - JACOB E., CIVATTE J.
Action rapidement résolutive de la thalidomide sur les poussées de la lèpre
Bull. Soc. Fran. Derm. Syph., 73, 474- 478 (1966)

DEVADASON C.,
B. 663 (Geigy 30 - 320) in the Treatment of Leprosy
Acta Trop. XXV, 3, 265- 269, (1969)

FAGLE J.W., KEBERLE H., RIESS W., SCHMID K.
The metabolic fate of Thalidomide
Experientia, XXVI fasc. 9 389, (1962)

GAUGAS J.H.
Antimicrobial Therapy of Experimental Human Leprosy Infection in the Mouse foot pad
Lep. Rev. 38, 4, 225- 230, (1967)

HARTER P.

Précis de Léprologie - les poussées aigues de la lèpre édité par les Oeuvres hospitalières françaises de l'ordre de Malte p 116 - 128

HARTER P.

L'erythema nodosum leprosum de Murate . Revue de la Littérature . Etude de 185 cas
Bull. Soc. Path. Exot. t 58, 385 - 400 (1965)

HASTINGS R.

B 663 in lepromatous leprosy. Effect in Erythema Nodosum Leprosum
Lep. Rev. (1968) , 39, 1, 3-7

LANGUILLON J.

Précis de Léprologie (la lèpre en Afrique Noire)
Masson (1969)

LANGUILLON J.

La lèpre
E. M. C. Dermatologie Tome 1, 8038 F 10 (1974)

LANGUILLON J.

Essai par la méthode à double insu de doses hebdomadaires de Lamprene et de Disulone dans la maladie de Hansen à forme lépromateuse
Acta Leprologica 46/ 47, 113 - 119, (1972)

LANGUILLON J.

Classification et pathogénie des états réactionnels La névrite lépreuse
Acta Leprologica 40 - 41, 39 - 49, (1970)

MERKLEN F - P., COTTENOT F.

Essai d'un nouvel antibiotique. La Rifamycine dans quelques cas de maladie de Hansen
Bull. Soc. Fr. Derm. Syphil. 70, 528, 1963

MERKLEN F-P., COTTENOT F.
Deux cas d'inefficacité antiréactionnelle de la Thalidomide dans la lèpre
Bull. Soc. Fr. Dermato. et Syphil. 75, 738- 739, 1968

MERKLEN F- P. , RIOU M. V.
Essai d'un ester de la di hydrovitamine K_3 dans la lèpre
Presse Med. 60, 1570- 1572 (1952)

MERKLEN F-P. , RIOU M. V.
A propos du traitement des réactions lépreuses par la cortisone Les risques d'une corticothérapie prolongée
Bull. Soc. Fr. Derm. Syphil. janvier 1956, 46- 48

MERKLENF- P., COTTENOT F., PENNEC J.
La Lamprène anti-hansénien antiréactionnel mais pigmentogène
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. p 268 (mars 1973)

MERKLEN F-P., COTTENOT F., PENNEC J.
Traitement des poussées et états réactionnels dans la lèpre
Acta Leprologica N.S. n° 51-52, 73- 84, (1973)

MERKLEN F- P.
Données acquises sur les médicaments anti-hanséniens au Pavillon de Malte
Acta Leprologica N S n° 51- 52, 61- 73, 1973

MERKLEN F- P., PENNEC J.,
Le traitement actuel de la lèpre au pavillon de Malte de L'hopital Saint Louis
Société Med. des Hopitaux de Paris 14 avril 1974

MONTESTRUC E.
La" C Reactive proteine " dans l'infection lépreuse
Bull. Soc. Path. Exot. t 52, p 561- 564, (1958)

PENNEP. , CARRIE J., BOURGEADE A., BOLLIOT Y.,
Activité du B 663 dans la lèpre lépromateuse
Bull. Soc. Path. Exot. n° 4, 407- 415 (1971)

PETTIT J.H.S., REES R. J.W.
Studies of Sulfono Resistance in Leprosy Treatment with a riminophenazine derivative (B 663)
Int. J. Leprosy (34) n° 4, 391- 397, (1966)

PETTIT J.H.S.
The treatment of Erythema Nodosum Leprosum with B 663
Int. J. Leprosy (35), n° 1, 11- 16 (1967)

ROLLIER M.R., ROLLIER M.
A propos des érythémes noueux lépreux
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 73, 28- 32, (1966)

ROSTANT M.
Le Lamprene en Léprologie
Acta Leprologica n° 46- 47, 93- 103, (1972)

ROSTANT M.
Action du B 663 sur les formes réactogènes rebelles de la maladie de Hansen
Bordeaux Med. n° 4, 1033- 1039, (1970)

RENDERS
Essai d'un léprostatique récent (B 663) dans le traitement de la lèpre lépromateuse
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 48, 6, 625- 636(1968)

TEIMIMT P., ROLLIER R., LAVIRON P., PRIVAT Y., BENNE M., STAHL A.
Lépre réactionnelle (type Lucio)
Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 73, 505- 506, (1966)

SAGHER F., SHESKIN J.,
Réaction lépreuse et Thalidomide
Acta Leprologica n° 48- 49 juillet 1972

SCHUMCHER et Col.
The metabolisme of Thalidomide. The spontaneous hydrolysis of thalidomide in solution
Brit. J; Pharmacol. 1965, 25, 324

SHESKIN J.
Recent experience with Thalidomide in Hansen's disease
Int . J. Dermat. n° 1 56- 58, n° 1 (1970)

TERENCIO de LAS AGUAS J.
Thalidomide in the treatment of lepra reaction
Int. J. Leprosy, 39, n° 2, 593- 597, (1971)

TABLE DES MATIERES

pages

I- INTRODUCTION 1

II- PRINCIPAUX ASPECTS CLINIQUES , BIOLOGIQUES et HISTOLOGIQUES DES POUSSEES ET ETATS REACTIONNELS DANS LA LEPRE 3

A- Les poussées réactionnelles dans la lèpre lépromateuse 3

1- Le Syndrome général et les localisations extra-cutanées 3
2- Les " réactions cutanées " dans la lèpre lépromateuse 5
a) Erythema nodosum leprosum 5
b) Erythema multiformum leprosum 6
c) Erythema necroticans d) Myloïde dermie 7
3- Les signes biologiques 8
4- La " réaction lépreuse " 9

B- Les états réactionnels dans la lèpre tuberculoïde Manifestations cutanées et manifestations névritiques. 10

III - TRAITEMENT DES REACTIONS DANS LA LEPRE LEPROMATEUSE 13

A- Arrêt ou continuation du médicament apparemment provocateur. 13

B- Nombreuses médications anti- réactionnelles d'efficacité discutable ou inconstante 15

C- L'Alpha-phtalimidoglutarimide (THALIDOMIDE) anti- réactionnel d'emploi limité 20

D- La Clofazimine (B- 663 Geigy ou LAMPRENE) anti- réactionnel pigmentogène 24

IV- OBSERVATIONS 30

V- RESUME et DISCUSSION DES RESULTATS 78

VI- CONCLUSIONS 84

VU Le Président de Thèse
Professeur F-P. MERKLEN

VU le DOYEN de
la Faculté Lariboisiere -Saint Louis
Professeur E. FOURNIER

VU le Recteur de l'Académie de

PARIS

R. MALLET